

**Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. C. Hagl**

Geschlechtsspezifische Unterschiede in Überleben und
Risikoprofil herztransplanterter Patienten.
Eine retrospektive Studie anhand von 67833 Fällen aus
dem Register der International Society of Heart and
Lung Transplantation.

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-
Universität zu München



vorgelegt von Maite Shirley Bauer

aus Dachau

2014

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München**

1. Berichterstatter:	PD Dr. med. Sandra Eifert
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Joerg Hasford
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M.Reiser, FACR, FRCR
Tag der Mündlichen Prüfung:	27.02.2014

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	3
1.1 Herztransplantation	3
1.1.1 Operatives Verfahren	3
1.1.2 Indikation und Kontraindikationen	5
1.1.3 Prognose nach Herztransplantation	8
1.1.4 Prognosefaktoren nach Herztransplantation ohne Berücksichtigung des Geschlechts	8
1.1.5 Geschlechtsspezifische Aspekte von Prognosefaktoren	12
1.1.6 Geschlechtsspezifische Aspekte hinsichtlich kardialer und immunologischer Faktoren vor Herztransplantation	15
1.2 Geschlecht und Herztransplantation – aktueller Forschungsstand	18
1.3 Zielsetzung	21
2 Methoden	23
2.1 Studienaufbau	23
2.2 Patientenkollektiv	23
2.3 Datenerhebung	24
2.4 Statistische Auswertung	24
3 Ergebnisse	26
3.1 Demographische Daten	26
3.2 Überlebenszeiten	36
3.2.1 Überlebenszeiten nach Geschlechtergruppierung zu definierten Zeitpunkten	36
3.2.2 Überlebensraten nach Empfängergeschlecht zu definierten Zeitpunkten	39
3.2.3 Überlebensraten nach Spendergeschlecht zu definierten Zeitpunkten	41
3.2.4 Überlebensraten von gleich- und verschiedengeschlechtlichen Spender- und Empfängerkombinationen zu definierten Zeitpunkten	43
3.2.5 Zusammenfassung	46

4 Diskussion	63
4.1 Ergebnisse nach Geschlechtergruppierungen	63
4.2 Ergebnisse nach Empfänger-geschlecht	70
4.3 Ergebnisse nach Spender-geschlecht	74
4.4 Ergebnisse gleich- und verschiedengeschlechtlicher Spender- und Empfänger-kombinationen	77
4.5 Möglichkeiten und Limitationen	79
5 Zusammenfassung	82
6 Anhang: Transplantationszentren in Zusammenarbeit mit der ISHLT	85
7 Abbildungsverzeichnis	94
7.1 Tabellen	94
7.2 Abbildungen	95
8 Abkürzungsverzeichnis	96
9 Literaturverzeichnis	98
10 Danksagung	104
12 Erklärung gemäß § 2 der Promotionsordnung	105

1 Einleitung

1.1 Herztransplantation

1.1.1 Operatives Verfahren

Das Verfahren der orthotopen Herztransplantation wurde um 1960 von Lower und Shumway entwickelt und konnte durch Christiaan Barnard 1967 erstmals erfolgreich am Menschen durchgeführt werden ¹. Leider fehlten nach der gelungenen Operation adäquate Mittel, um postoperativen Problemen wie Abstoßung und Infektion wirksam zu begegnen, und die Prognose war schlecht. Tatsächlich etablieren konnte sich das Verfahren erst nach der Zulassung des Immunsuppressivums Cyclosporin A in den 1980er Jahren^[1, 2].

Die Transplantation findet unter extrakorporaler Zirkulation statt und kann entweder orthotop, also in anatomisch korrekter Position, oder heterotop, parallel zum Empfängerorgan, vorgenommen werden ^[3, 4]. Die heterotope Methode liefert allerdings das schlechtere Outcome und wird heute nur noch in Ausnahmefällen durchgeführt ^[3]. Bei der orthotopen Implantation kann die Anastomosierung des Spenderorgans entweder biatrial oder bikaval durchgeführt werden ^[3, 4]. Bei der biatrialen, orthotopen Implantation wird das Empfängerorgan auf Vorhofebene entnommen (vgl. Abb. 1A). Belassen werden die Rückwände der Vorhöfe mit der Einmündung der Venen aus dem System- und Lungenkreislauf sowie die Stümpfe der großen Gefäße ^[3]. Das Spenderorgan wird zunächst mit den belassenen Vorhofanteilen des Empfängerorgans anastomosiert (vgl. Abb. 1B und C), im Anschluss werden Aorta ascendens und Pulmonalarterien der beiden Organe miteinander vernäht.

Eine Alternative zu dieser Abfolge bietet die bikavale Anastomosetechnik. Hierbei wird lediglich das Einmündungsgebiet der Lungenvenen im linken Vorhof belassen. Der rechte Vorhof des Patienten wird komplett entfernt und die Hohlvenen werden direkt anastomosiert ^[3]. Die bikavale Anastomosetechnik ist mit höherem technischem Aufwand verbunden, soll aber der Erhaltung der geometrischen Struktur auf der AV-Ebene zu Gute kommen^[3].

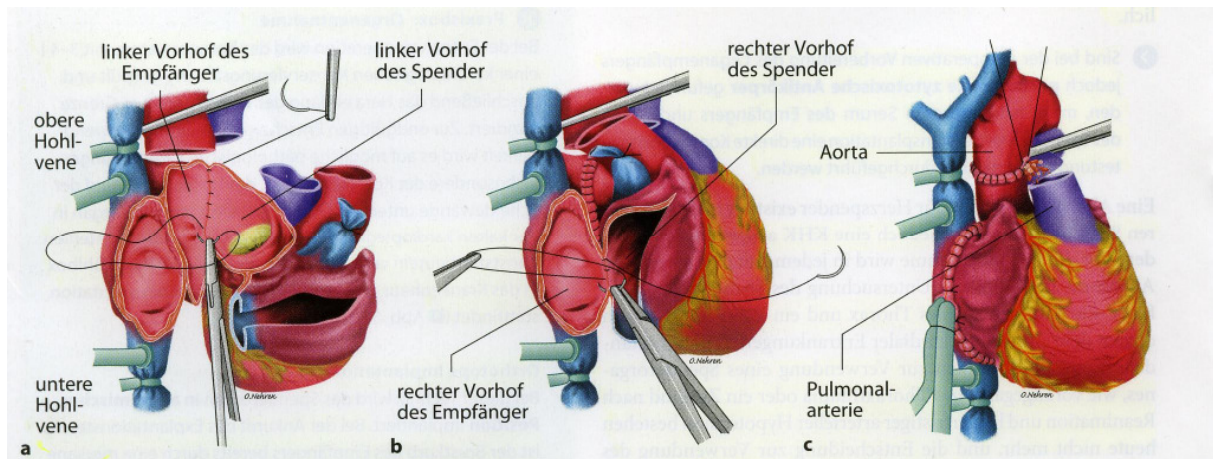


Abb. 1A-C: Orthotope, biatriale Organimplantation ^[3]

Liegt eine mittelschwere pulmonale Hypertension vor, wird bisweilen die Indikation zur heterotopen Organimplantation, dem sogenannten „Huckepackherz“, gestellt^[4].

Im Gegensatz zur orthotopen Implantation wird bei der heterotopen Implantation das Empfängerorgan im Körper belassen und das Spenderorgan wird rechtsseitig und parallel zum Empfängerherzen eingesetzt. Dazu müssen die Hohlvenen und der vollständige linke Vorhof des Spenderherzens mit entnommen werden^[3]. Die Vorhöfe beider Organe werden Seit-zu-Seit, Aorta ascendens und Arteria pulmonalis von Spender und Empfänger End-zu-Seit miteinander anastomosiert. Dadurch kann das ankommende Blut sowohl das Empfänger- als auch das Spenderherz durchlaufen^[4]. Diese Methode hat theoretisch zwei große Vorteile. Zum einen kann die „Restfunktion“ des Empfängerherzens ausgenutzt werden, um bei akutem Transplantatversagen das Überleben des Patienten zu gewährleisten. Zum zweiten kann, bei hohem Lungengefäßwiderstand, die pulmonale Zirkulation durch das Empfängerherz aufrechterhalten werden, während das Spenderherz sich an die neuen Widerstandsverhältnisse adaptiert^[3]. Diese hypothetischen Vorteile konnten jedoch leider in der Praxis nicht nachgewiesen werden und „Huckepackherzen“ zogen deutlich erniedrigte Überlebensraten nach sich^[3]. Daher kommt diese Methode heute nur noch selten zur Anwendung^[3].

Bei schwerer pulmonaler Hypertension muss eine Transplantation von Herz und Lunge erfolgen, da das gesunde Spenderherz nicht an den hohen Lungengefäßwiderstand angepasst ist und somit schwere Funktionseinschränkungen und Schäden am Transplantat zu erwarten wären^[4].

Nach der Operation muss eine dauerhafte Immunsuppression durchgeführt werden um eine Abstoßung des Transplantates zu verhindern. Die immunsuppressive Therapie nach Herztransplantation besteht dabei immer aus einer Kombinationstherapie mit mehreren Angriffspunkten. Zum Einsatz kommen Prednisolon und eine Kombination aus Ciclosporin

A plus Azathioprin oder FK 506 plus Mycophenolat-Mofetil. Akute Abstoßungsreaktionen werden mit hochdosiertem intravenösem Methylprednisolon oder Antikörpern gegen T-Lymphozyten behandelt ^[1,4]. Für therapierefraktäre Abstoßungsreaktionen steht zudem Orthoclone OKT 3 (Muromonab-CD3) zur Verfügung^[3].

Die Nachsorge nach erfolgreicher Herztransplantation dient vor allem der Früherkennung möglicher Abstoßungsreaktionen und umfasst EKG, Echokardiographie, MRT, Immunszintigraphie, Zytoimmunologisches Screening, Myokardbiopsien und intravaskulären Unterschall^[5].

Die Entnahme von Spenderorganen setzt voraus, dass der Hirntod des Spenders festgestellt wurde. In Deutschland ist der Hirntod eines Patienten definiert durch genaue Kriterien, die am 29.06.1991 von der Bundesärztekammer festgelegt wurden ^[6].

Die Allokation der Spenderherzen erfolgt nach Größe, Gewicht, Blutgruppe, Wartezeit und Dringlichkeit. Das Geschlecht sowie die Histokompatibilität nach HLA-System werden bislang nicht berücksichtigt^[3, 4].

Falls bei dem Empfänger präoperativ präformierte, zytotoxische Antikörper festgestellt wurden, muss vor der Transplantation eine direkte Kompatibilitätstestung (Kreuzprobe) zwischen Empfängerserum und Spenderzellen durchgeführt werden^[3].

Wegen eines erhöhten KHK- Risikos sollten die Spender nach Möglichkeit nicht älter als 55 Jahre sein und idealerweise sollte bei Spendern über 40 Jahre eine Koronarangiographie durchgeführt werden^[1]. Es gibt jedoch keine gesetzlich geregelte Altersgrenze und die Verwendbarkeit des Organs orientiert sich am Funktionszustand^[3]. Vorangegangenes Thoraxtrauma, Zustand nach längerfristiger arterieller Hypotension oder Reanimation gelten nicht mehr als Kontraindikation zur Verwendung eines Organs, wohl aber das Vorliegen einer Sepsis oder einer malignen Erkrankung ^[3].

1.1.2 Indikation und Kontraindikationen

Die Indikation zur Herztransplantation wird bei terminaler Herzinsuffizienz im Stadium NYHA IV gestellt (vgl. Tabelle 1, Seite 7), wenn das Weiterleben des Patienten nur noch durch medikamentöse oder apparative Herzinsuffizienzbehandlung gewährleistet werden kann^[7].

Grundsätzlich spricht man von einer Herzinsuffizienz, wenn das Herz die Versorgung des Körpers mit Blut und Sauerstoff nicht mehr ausreichend gewährleisten kann. Dies kann unter Belastung und/oder in Ruhe der Fall sein^[8]. Die Hauptsymptome der Herzinsuffizienz sind Dyspnoe und Erschöpfungszustände, die mit eingeschränkter Belastbarkeit und

Flüssigkeitsretention einhergehen können. Die Folge sind Lungen- und/oder periphere Ödeme sowie eine massive Einschränkung der Lebensqualität^[9]. Pathophysiologisch unterscheidet man systolische und diastolische Herzinsuffizienz^[8]. Im Falle einer systolischen Herzinsuffizienz reicht die Kontraktilität des Myokards nicht mehr aus, um eine ausreichende Herzfunktion aufrechtzuerhalten. Sie geht mit einer verminderten Ejektionsfraktion einher und liegt deutlich häufiger vor als die diastolische Herzinsuffizienz. Systolische Dysfunktion des Herzens entsteht durch kardiologische Krankheitsbilder, die mit Kontraktionsschwäche oder erhöhter Wandspannung der Ventrikel einhergehen. Die häufigsten Erkrankungen sind hierbei koronare Herzkrankheit (KHK) und Kardiomyopathien, aber auch Myokarditis, Vitien und arterielle oder pulmonale Hypertonie spielen eine Rolle. Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz zeigen eine überwiegend erhaltene systolische Pumpfunktion mit normaler Ejektionsfraktion, gestört ist hier die diastolische Dehnbarkeit und Relaxation des Ventrikels. Sie entsteht im Rahmen kardiologischer Erkrankungen, die eine Hypertrophie des Herzens oder eine Behinderung der Ventrikelfüllung nach sich ziehen (wie z.B. arterielle Hypertonie, konstriktive Perikarditis, restriktive Kardiomyopathie und Herzbeuteltamponade). Auch kombinierte systolische und diastolische Störungen sind möglich^[5].

Beide Formen verlaufen progredient und können schwerwiegende Komplikationen wie Rhythmusstörungen, Lungenödem, kardiogenen Schock und Embolien nach sich ziehen^[5].

Herzinsuffizienz kann sich also aus einer Vielzahl von kardiologischen Grunderkrankungen entwickeln^[9], in der Mehrzahl der Fälle liegen der Erkrankung jedoch entweder eine dilatative Kardiomyopathie (DCM, ca. 50%) oder eine ischämische Kardiomyopathie (KHK, ca. 40%) zugrunde. Weniger häufige Grunderkrankungen wie z.B. erworbene oder angeborene Klappenvitien machen zusammen nur einen geringen Prozentsatz an den Transplantationen aus (ca. 10%)^[1].

Weltweit leiden circa 23 Millionen Menschen an Herzinsuffizienz, damit zählt Erkrankung zu den häufigsten internistischen Krankheitsbildern in der Gesamtbevölkerung. Prävalenz und Inzidenz sind dabei stark altersabhängig: So liegt die Prävalenz zwischen 45 und 55 Jahren bei unter 1%, zwischen 65 und 75 Jahren bereits bei 2-5% und unter den über 80 Jährigen bei annähernd 10%^[8]. Prognostisch betrachtet steht sie noch immer auf einer Stufe mit malignen Erkrankungen^[9] und liegt mit 5,7% der Sterbefälle in Deutschland als Todesursache an dritter Stelle hinter chronisch ischämischer Herzkrankheit (8,6%) und akutem Myokardinfarkt (6,6%)^[10].

Der Verlauf der Erkrankung gliedert sich in mehrere Stadien, die üblicherweise nach dem NYHA Score der New York Heart Association eingeteilt werden (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach NYHA ^[7]

NYHA Stadium	Klinischer Befund	Hämodynamischer Befund
I	Keine Beschwerden bei normaler Belastung	Erhöhte Füllungsdrücke unter Belastung; normales Herzzeitvolumen
II	Keine Beschwerden in Ruhe und bei leichter Belastung, aber bei normaler Belastung	Erhöhte Füllungsdrücke beidseits bereits in Ruhe; normales Herzzeitvolumen
III	Keine Beschwerden in Ruhe, aber bei leichter Belastung	Normales Herzzeitvolumen, jedoch unzureichender Anstieg bei Belastung
IV	Beschwerden in Ruhe, Verstärkung bei leichter Belastung	Erniedrigtes Ruhe-Herzzeitvolumen

Die Indikation zur Herztransplantation kann nur gestellt werden, wenn das Stadium NYHA IV erreicht ist und alle medikamentösen und konventionell-chirurgischen Möglichkeiten ausgeschöpft sind^[1]. Nach sorgfältiger Evaluation des klinischen Zustandes wird den Patienten ein Listungsstatus nach Dringlichkeit ausgesprochen, der regelmäßig aktualisiert und begründet werden muss^[7]. Patienten, für die ohne Transplantation ein unmittelbar lebensbedrohlicher Zustand besteht, werden in der höchsten Dringlichkeitsstufe High Urgency (HU) gelistet und bei der Organvergabe bevorzugt^[7]. Die weiteren Klassen der Listung sind Elektiv (T) für Patienten, die die Voraussetzung für eine Aufnahme in die Warteliste erfüllen, nicht jedoch die Kriterien für eine HU Listung und Nicht Transplantabel (NT)^[7].

Vor einer Herztransplantation müssen zuverlässig alle Erkrankungen und Begleitumstände ausgeschlossen werden, die gegen die postoperative Immunsuppression sprechen oder den Erfolg der Transplantation gefährden^[7, 11]. Als Kontraindikationen gelten demnach vor allem akute oder chronische Infektionskrankheiten, Malignome, schwerwiegende Erkrankungen anderer Organe, psychosoziale Faktoren mit negativen Konsequenzen für das Outcome sowie unzureichende Compliance^[1, 6].

1.1.3 Prognose nach Herztransplantation

Pro Jahr werden derzeit weltweit ca. 5000 Herztransplantationen durchgeführt und die mittlere Überlebensrate nach Transplantation liegt bei zehn Jahren^[12]. Die Prognose ist jedoch stark von dem individuellen Risikoprofil des Patienten abhängig. Obwohl nicht alle Prognosefaktoren für das Überleben nach Herztransplantation geklärt sind, wurden einige patientenspezifische Risikofaktoren für erhöhte kurz-, mittel-, und langfristige Mortalität definiert (vgl. Kapitel 1.1.4 und Tabelle 2, Seite 11).

1.1.4 Prognosefaktoren nach Herztransplantation ohne Berücksichtigung des Geschlechts

Das mittlere Überleben aller Altersgruppen liegt derzeit bei zehn Jahren im Gesamtkollektiv und bei durchschnittlich 13 Jahren nach Ausschluss der 1-Jahres-Mortalität^[12]. Registerdaten zeigen jedoch deutlich, dass die Überlebensraten nach Herztransplantation mit steigendem Empfängeralter absinken. So haben herztransplantierte Patienten zwischen 18 und 29 Jahren ein mittleres Überleben von durchschnittlich 11,5 Jahren, bei Patienten über 70 Jahren sind es nur noch 7,1 Jahre. Dazwischen sinkt das mittlere Überleben kontinuierlich um circa ein Jahr pro Lebensjahrzehnt ab (vgl. Abb. 2)^[12].

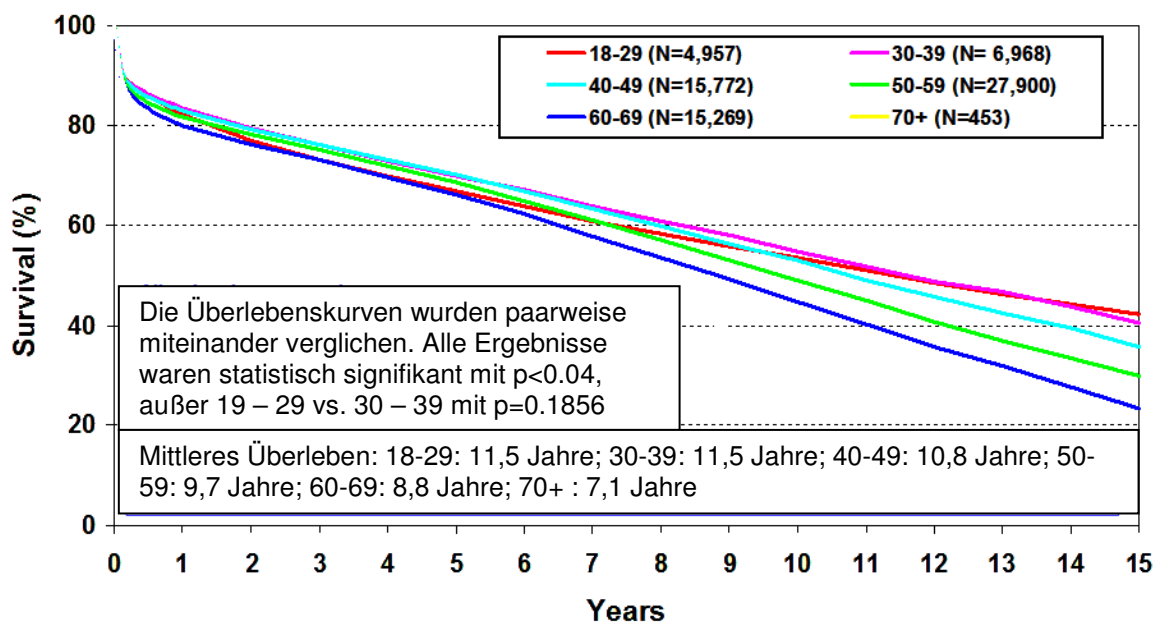


Abb. 2: Vergleich der Überlebensraten nach Altersgruppe (Kaplan Meier Analyse)^[12]

Im paarweisen Vergleich der Überlebenskurven zeigt sich eine deutliche Überlegenheit der jüngeren Kohorten (Transplantationszeitraum 1/82 – 6/2008).

Ein weiterer prognostisch bedeutender Faktor ist die zugrundeliegende Grunderkrankung, die zu Herzinsuffizienz und Transplantation geführt hat. Insgesamt haben hierbei Patienten mit kongenitalen Herzfehlern die beste Prognose mit einem mittleren Überleben von 13,0 Jahren. Es folgen Kardiomyopathien mit einem mittleren Überleben von 11,0 Jahren, Klappenvitien mit 10,7 Jahren und KHK mit 9,3 Jahren. Die schlechteste Prognose zeigt sich bei Retransplantation mit einem mittleren Überleben von 5,5 Jahren. Alle nichtgenannten Ursachen wurden mit einem mittleren Überleben von 12 Jahren zusammengefasst^[12].

Der häufigste Transplantationsgrund zwischen 2005 und 2009 in der Gesamtbevölkerung waren nicht-ischämische Kardiomyopathien mit 53% der Patienten. Es folgten KHK mit 38%, Klappenvitien, kongenitale Herzfehler sowie Retransplantation mit je 3% und nichtgenannte Gründe zusammengefasst mit 1%. Mit minimaler Abweichung sind dieselben Zahlen auch für den Erfassungszeitraum von 1982 – 2009 gültig^[12].

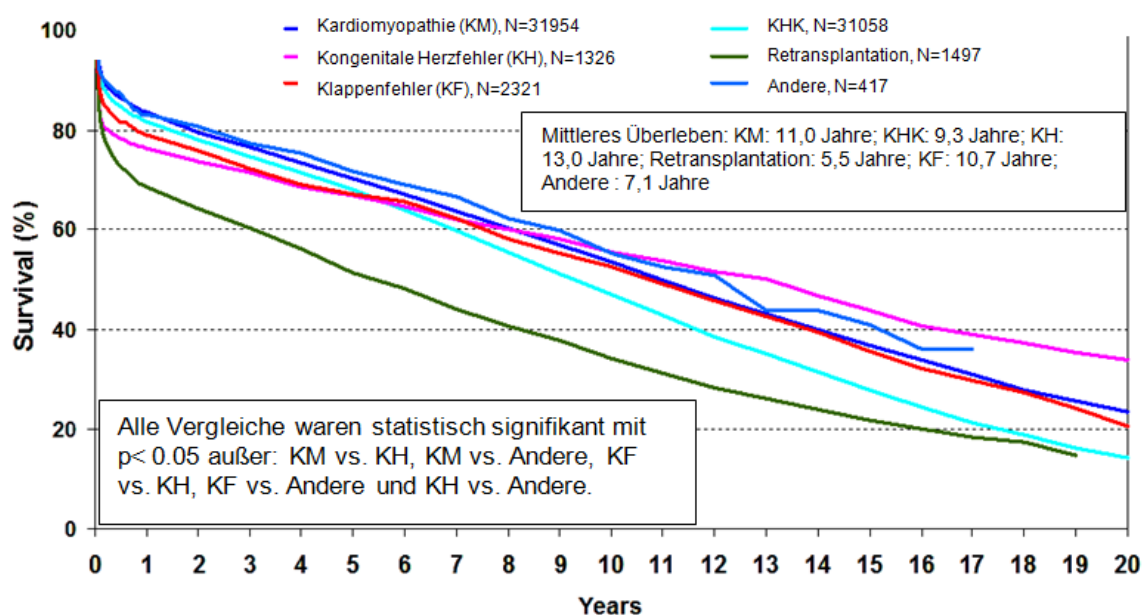


Abb. 3: Vergleich der Überlebensraten nach Diagnose (Kaplan Meier Analyse)^[12]

Patienten mit nicht-ischämischen Kardiomyopathien zeigen deutlich bessere Überlebensraten als KHK Patienten (Transplantationszeitraum 1/82 – 6/2008).

Welche Faktoren nach erfolgreicher Herztransplantation das Überleben am stärksten beeinflussen, hängt überdies davon ab, wie lange die Transplantation zurückliegt. Etablierte Risikofaktoren, die die Frühmortalität sowie das mittel- und langfristige Überleben nach Herztransplantation ungünstig beeinflussen, sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Die Frühmortalität im ersten Jahr nach Transplantation wird vor allem durch künstliche Beatmung, vorangegangene Bluttransfusion und zeitnahe Infektionen (intravenöse Antibiose bis zu zwei Wochen vor Transplantation) erhöht. Weitere Faktoren, die das Überleben vor allem im ersten Jahr nach Transplantation ungünstig beeinflussen, sind die langfristige Anwendung mechanischer Unterstützungssysteme (continuous flow oder pulsatile flow devices) sowie fehlende ABO Überstimmung zwischen Spender und Empfänger^[12]. Lange postoperative Respiratortherapie erhöht das Risiko der Frühmortalität nicht nur nach Herztransplantation, sondern generell nach herzchirurgischen Eingriffen^[16].

Einschränkungen in der Leberfunktion sowie erhöhter Lungengefäßwiderstand und pulmonaler Hypertonus wirken sich sowohl auf das 1 - , als auch auf das 5 Jahres Überleben negativ aus^[12].

Wichtige prognostisch ungünstige Parameter für das mittelfristige Überleben nach Herztransplantation (5 Jahres Überleben) sind Abstoßungsreaktionen, die nach der Entlassung und innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation auftreten, die Notwendigkeit chirurgischer Interventionen nach der Transplantation sowie ein zeitnah erlittener Schlaganfall. Weitere Risikofaktoren für erhöhte Mortalität in den ersten fünf Jahren nach Herztransplantation sind eine vorangegangene Schwangerschaft der Empfängerin (Relatives Risiko (RR) 1,28, $p=0.02$) und ein weibliches Transplantat in männlichem Empfänger (im Vergleich mit Männlicher Spender/Männlicher Empfänger RR 1,26; $p<0.01$)^[13].

Eine bestehende Diabetes Mellitus Erkrankung des Empfängers bringt ein erhöhtes Mortalitätsrisiko sowohl im mittelfristigen, als auch im langfristigen Verlauf (Überleben > 10 Jahre) mit sich. Weitere Risikofaktoren für erhöhte 10 Jahres Mortalität sind Abstoßungsreaktionen in den ersten zwei Jahren nach Transplantation, Retransplantation, Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie (TVP), eine hohe Anzahl an HLA Mismatches, sowie maligne Erkrankungen in der Anamnese^[12]. Auch Beatmungspflichtigkeit zum Zeitpunkt der Transplantation und zeitnahe Infektionen, die bereits das 1 Jahres Überleben ungünstig beeinflussen, können sich negativ auf das 10 Jahres Überleben auswirken^[12].

Kontinuierliche Risikofaktoren, die sich zu jedem Zeitpunkt nach Transplantation negativ auf das Überleben auswirken, sind ein hohes Empfängeralter, große Gewichtsunterschiede zwischen Spender und Empfänger (Undersizing), Nierenversagen und Dialysepflichtigkeit, lange Ischämiezeit des Transplantates, Operation in einem Transplantationszentrum mit nur wenigen Transplantationen pro Jahr sowie eine Körpergröße des Empfängers von unter 1,72 m^[12]. Zusätzlich wird das Überleben nach Herztransplantation

anhaltend durch die Diagnose, die zur Herztransplantation geführt hat, beeinflusst (vgl. Seite 9)^[12].

Tabelle 2: Risikofaktoren für erhöhte Mortalität: kurz-, mittel- und langfristig^[12, 14, 15]

(Risikofaktoren mit geschlechtsspezifischer Komponente sind fettgedruckt, siehe Kapitel 1.1.5)

Frühmortalität (bis zu einem Jahr nach Transplantation)	5 Jahres Mortalität	Langzeitüberleben (> 10 Jahre)	Kontinuierlich
Beatmungspflichtigkeit zum Zeitpunkt der Transplantation	Abstoßungsreaktion zwischen Entlassung und erstem Jahr nach Transplantation	Abstoßungsreaktionen in den ersten zwei Jahren	Hohes Empfängeralter
Lange Respiratortherapie nach Transplantation	Vorbestehender Diabetes Mellitus des Empfängers	Retransplantation	Große Gewichtsunterschiede zwischen Spender und Empfänger (Undersizing)
Vorangegangene Bluttransfusion	Notwendigkeit chirurgischer Interventionen nach Transplantation	Beatmungspflicht zum Zeitpunkt der Transplantation	Nierenversagen und Dialysepflichtigkeit
Zeitnahe Infektionen	Vorangegangene Schwangerschaft	Vorbestehender Diabetes Mellitus des Empfängers	Lange Ischämiezeit des Transplantates
Langzeitanwendung von mechanischen Unterstützungssystemen (continuous flow oder pulsatile flow devices)	Zeitnah erlittener Schlaganfall	Entwicklung einer TVP	Diagnose (vgl. Tabellen 6A-D)
Erhöhter Lungengefäßwiderstand und Lungenhochdruck	Erhöhter Lungengefäßwiderstand	Infektionen, zeitnah zur Transplantation	Transplantationszentrum mit wenigen Transplantationen/Jahr
Eingeschränkte Leberfunktion	Eingeschränkte Leberfunktion	Hohe Anzahl an HLA Mismatches	Körpergröße des Empfängers < 1,72 m
Keine ABO Übereinstimmung	Männlicher Empfänger mit weiblichem Transplantat	Erhöhter Cholesterinspiegel (vor allem in Zusammenhang mit erhöhtem BMI)	

		Panelreaktiven Antikörper Spiegel (PRA-Wert) > 10%	
		Maligne Erkrankung in der Anamnese	

Analog zu den Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität variieren auch die Gründe für das Versterben herztransplantierte Patienten in Abhängigkeit von der Zeit^[12] (vgl. Abb.4).

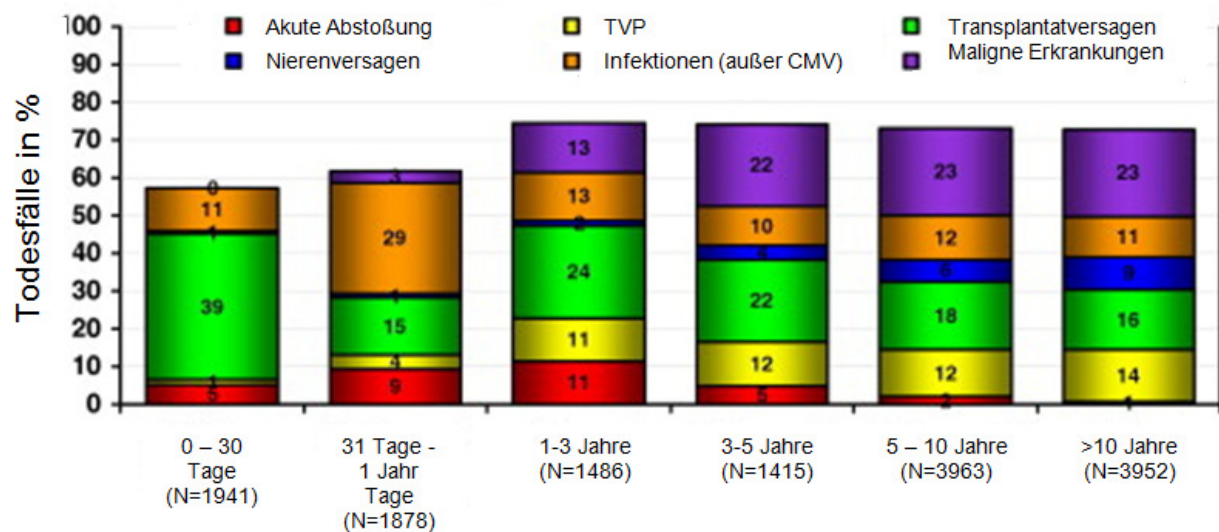


Abb.4: Todesursachen nach Herztransplantation^[12]

1.1.5 Geschlechtsspezifische Aspekte von Prognosefaktoren

Ob und in wie fern Spender- und Empfänger-geschlecht das mittlere Überleben nach Herztransplantation beeinflussen, ist nicht geklärt und wird in der Literatur kontrovers behandelt (vgl. Kapitel 1.2, Seite 18). Erwiesen ist jedoch, dass das Überleben stark vom individuellen Risikoprofil des Patienten abhängt.

Bis auf Ischämiezeiten und die Anzahl der am ausführenden Zentrum jährlich durchgeführten Herztransplantationen zeigt jeder der kontinuierlichen Prognoseparameter in Häufigkeit und/oder Ausprägung Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten. Auch in Hinblick auf mittel- und langfristiges Überleben zeigen einige Faktoren eine geschlechtsspezifische Komponente. Gut belegt sind solche Komponenten für Undersizing, zu Grunde liegende kardiologische Diagnose, hohes Empfängeralter, lange postoperative Respiratortherapie, vorangegangene Schwangerschaft, hohe Spiegel an reaktiven Antikörpern, hohe Cholesterinspiegel, bekannter Diabetes Mellitus des Empfängers,

Nierenversagen, männlicher Empfänger mit weiblichem Transplantat, Entwicklung einer TVP sowie eine Empfängerkörpergröße von unter 1,72m (vgl. Tabelle 2, Seite 11). Studien legen zudem für die Todesursachen TVP und Transplantatabstoßung eine starke geschlechtsspezifische Komponente nahe. Patientenspezifische Variablen, die sich zwischen den Geschlechtern unterscheiden, sind in Tabelle 2 fettgedruckt. Ihre geschlechtsspezifischen Besonderheiten und deren Bedeutung für Kardiologie und Immunologie sowie für den Verlauf nach Herztransplantation, werden in den folgenden Kapiteln ausgeführt.

Wie bereits auf Seite 9 dargelegt, sind die häufigsten Transplantationsgründe in der Gesamtpopulation nicht-ischämische Kardiomyopathien und KHK, wobei KHK mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet ist (vgl. Seite 9 sowie Abb.3, Seite 9)^[12]. Beide Krankheitsbilder zeigen vielfältige geschlechtsspezifische Unterschiede in ihrer Prävalenz, Pathophysiologie und Prognose, deren Ursachen und Einfluss auf das Outcome nach Herztransplantation derzeit noch nicht vollständig geklärt sind^[17-23]. Frauen sind dabei doppelt so häufig von der nicht-ischämischen DCM betroffen wie Männer, während die KHK eine höhere Lebenszeitprävalenz für Männer hat (30% vs. 15%). Weibliche KHK- Patienten leiden auf Grund pathophysiologischer Unterschiede häufiger an ischämischen Symptomen, ohne dass angiographisch eine signifikante Stenose nachgewiesen werden kann^[19]. Dies führt dazu, dass vielen Frauen keine weitere spezifische Diagnostik und Therapie angeboten wird, obwohl auch die Prognose dieser nicht-obstruktiven Form der Angina Pectoris ungünstig ist^[19]. Auch Akutes Koronarsyndrom und ST-Hebungs-Infarkte bei angiographisch „offenen“ Koronarien (Lumeneinengung < 50%) werden häufiger bei Frauen beobachtet^[19, 21]. Diese und weitere pathophysiologische Besonderheiten können einen verzögerten Therapiebeginn nach sich ziehen, da die gängigen Algorithmen vor allem darauf ausgerichtet sind, obstruktive KHK zu erkennen und zu behandeln^[22]. Weibliche KHK- Patienten haben das höhere Risiko, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, männliche Herzinsuffizienz-Patienten haben jedoch die schlechtere Prognose^[24]. Unter DCM Patienten haben Männer häufiger eine erniedrigte systolische Funktion, doch Frauen mit DCM befinden sich bei Listung oft in einem schlechteren klinischen Zustand (bezogen auf Nierenfunktion, NYHA-Stadium und maximale Sauerstoffaufnahme VO₂max). Dennoch sind die Überlebenschancen bei männlichen und weiblichen Patienten mit DCM vergleichbar niedrig^[23].

Nicht unberücksichtigt bleiben darf außerdem, dass das Alter bei Erstdiagnose für die meisten kardiologischen Erkrankungen bei weiblichen Patienten deutlich höher ist als bei männlichen. So manifestieren sich beispielsweise KHK, Myokardinfarkt und Stenokardien bei Frauen ca. 10 Jahre später als bei Männern, dementsprechend sind weibliche Patienten mit

terminaler Herzinsuffizienz in der Regel älter als männliche ^[25-27]. Das höhere Alter bei Diagnose geht mit einer stärkeren Komorbidität einher (vor allem arterieller Hypertonus, Diabetes, Hyperlipidämie, bekannte Angina Pectoris, kongestive Herzinsuffizienz und zerebrovaskuläre Erkrankungen^[17, 28] sowie mit einer grundsätzlich schlechteren Prognose nach operativen Interventionen^[29].

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) gilt als Risikofaktor für eine lange postoperative Respiratortherapie und hat dadurch einen negativen Einfluss auf das Outcome nach Herztransplantation^[14]. Besonderheiten in der klinischen Manifestation, diagnostische Ungleichheiten und seltenere fachärztliche Abklärung sowie ein geschlechtsspezifischer Bias können bei COPD dazu führen, dass die Erkrankung unter Frauen häufig unerkannt bleibt. Dies führt konsekutiv zu Pneumonien und verlängerter Intubation und beeinträchtigt somit als uneinkalkulierter Risikofaktor das Überleben nach Herztransplantation ^[30-33]. Auch weibliches Geschlecht an sich wurde in früheren Arbeiten als Risikofaktor für eine lange Beatmungsdauer genannt ^[14].

Immunologische Unterschiede zwischen den Geschlechtern wurden in der Transplantationsmedizin nachgewiesen und ihr Einfluss auf das Überleben ist Gegenstand vieler Studien^[34, 35]. Diese Unterschiede werden unter anderem für die schlechteren Ergebnisse bei verschiedengeschlechtlichen Spender- Empfängerkombinationen verantwortlich gemacht^[34]. Darüber hinaus werden Frauen insgesamt stärkere immunologische Reaktionen zugesprochen^[35]. Weibliche Patienten weisen häufiger erhöhte Spiegel reaktiver Antikörper auf^[36] und eine Sensibilisierung während der Schwangerschaft kann zu schwerwiegenden Komplikationen führen^[34]. Durch Kontakt mit fetalen Antigenen kann es zu Bildung von Blutgruppen- und HLA- Antikörpern kommen. Das Ausmaß der Sensibilisierung gegen Blutgruppen-Antigene steigt dabei mit jeder Schwangerschaft an und kann zu Problemen bei perioperativen Bluttransfusionen führen^[34]. Zudem können fetale Zellen nach einer Schwangerschaft jahrelang im mütterlichen Organismus persistieren, man spricht von der Ausprägung so genannter Mikrochimären. Diese Mikrochimären interagieren weiterhin mit dem mütterlichen Immunsystem und werden vor allem mit einem erhöhten Risiko für Autoimmunerkrankungen in Verbindung gebracht^[37]. Frauen sind damit häufiger von einem klinisch relevanten Vorkommen an Alloantikörpern betroffen^[34]. Unabhängig von der zu Grunde liegenden Pathophysiologie konnte eine vorangegangene Schwangerschaft mit erhöhter mittelfristiger Mortalität nach Herztransplantation in Verbindung gebracht werden ^[13].

Geschlechtsspezifische Unterschiede im Plasmalipidprofil entstehen zum einen durch den Anstieg von LDL und Gesamtcholesterin in der Menopause (bei annähernd gleichbleibendem HDL), zum anderen durch Ungleichheiten in der medikamentösen Behandlung von Männern und Frauen mit Hypercholesterinämie. Bei Frauen erfolgt seltener eine adäquate Einstellung mit Lipidsenkern, und sie erreichen seltener die anzustrebenden Ziel-LDL-Werte^[1]. Auch hinsichtlich Diabetes mellitus Typ II erreichen weibliche Patienten seltener den Zielwert für HbA1c und haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko im Vergleich zu männlichen Diabetikern.^[1]

Neuere Registerdaten konnten weibliches Empfängergeschlecht zudem mit einem erhöhten Risiko für postoperatives Nierenversagen in Verbindung bringen^[13].

Als geschlechtsspezifischer Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität nach Herztransplantation gilt zudem die Kombination aus männlichem Empfänger und weiblichem Spender^[34, 36, 38-41]. Einige Studien haben sich bereits mit diesem Thema befasst und versucht mögliche Ursachen für die schlechten Ergebnisse gegengeschlechtlich transplanter Männer zu finden. Weiterhin kontrovers diskutiert wird ebenfalls eine geschlechtsspezifische Komponente in Prävalenz und Inzidenz von TVP, die vor allem das Langzeitüberleben nach Herztransplantation nachhaltig beeinträchtigt^[12]. Auf mögliche Ursachen und die Studienlage zu diesen beiden Themen wird ausführlich im Kapitel 1.2 eingegangen (vgl. Seite 18).

Weibliche Patienten weisen zudem häufiger eine Körpergröße von unter 1,72m auf als männliche. In Deutschland beispielsweise sind Frauen im Durchschnitt 1,65m groß, während Männer eine durchschnittliche Körpergröße von 1,78m aufweisen (bezogen auf die Bevölkerung zwischen 18 und 75 Jahren)^[42].

1.1.6 Geschlechtsspezifische Aspekte hinsichtlich kardialer und immunologischer Faktoren vor Herztransplantation

Durch definierte Indikation und Kontraindikationen entsteht ein relativ homogenes Patientengut, das für eine Herztransplantation gelistet werden kann. Dennoch entstehen nicht nur durch geschlechtsspezifische Unterschiede in Hinblick auf etablierte Prognosefaktoren Ungleichheiten zwischen männlichen und weiblichen Patienten, sondern bereits durch geschlechtstypische Besonderheiten auf kardiologischer und immunologischer Ebene vor dem Auftreten einer Herzinsuffizienz und der Indikation zur Transplantation. Diese klinischen Unterschiede sind auf geschlechtsspezifische Besonderheiten in Bezug auf Herzanatomie und -physiologie, Risikofaktoren und Prävalenz, Diagnostik und Therapie, bis hin zu

Pathophysiologie, Symptomatik und Prognose der dominierenden kardiologischen Krankheitsbilder zurückzuführen. Dadurch ergeben sich unterschiedliche Krankheitsverläufe hinsichtlich Symptomatik, Ausprägung, Diagnostik und Therapie von gelisteten Männern und Frauen.

Obwohl genau definierte Indikation und Kontraindikationen für Herztransplantation gleichermaßen für beide Geschlechter gelten, entstehen durch solche Besonderheiten Unterschiede in einem ansonsten relativ homogenen Patientengut. Bereits unter herzgesunden Frauen und Männern unterscheiden sich dabei wichtige kardiale Parameter. Unabhängig von der Körpergröße zeigten sich bei Frauen eine signifikant geringere linksventrikuläre Masse und ein niedrigeres linksventrikuläres Volumen sowohl endsystolisch als auch enddiastolisch. Durchmesser von linker Hinterwand und interventrikulärem Septum sowie die Ventrikellänge sind bei Frauen geringer^[16]. Diese anatomischen Unterschiede, vor allem die kleinere Herzgröße, werden häufig als Grund für schlechtere Überlebensraten bei männlichen Patienten mit weiblichem Spenderorgan genannt (vgl. Seite 18f).

In Hinblick auf die Prävalenz der terminalen Herzinsuffizienz ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern beschrieben. Pathophysiologisch betrachtet sind Frauen jedoch häufiger von diastolischer Herzinsuffizienz bei weitgehend erhaltener Pumpfunktion betroffen, während bei Männern die systolische Dysfunktion im Vordergrund steht^[43]. Zudem machen Frauen nur ca. 25% aller herztransplantierten Patienten aus^[23]. Eine oft genannte mögliche Ursache für diese Unterrepräsentation ist das höhere Alter, in dem die Herzinsuffizienz bei Frauen auftritt^[25, 26]. Weitere Faktoren, die nicht ausgeschlossen werden können, sind ein schlechterer Zugang weiblicher Patienten zu fachärztlicher Betreuung und Allokationssystem sowie ein möglicher Selektionsbias, da das weibliche Geschlecht lange Zeit mit schlechteren Ergebnissen nach Transplantation in Verbindung gebracht wurde. Komorbiditäten werden bei Frauen tendenziell schneller als Kontraindikation für eine Transplantation gewertet werden als bei Männern^[1, 24, 30, 35, 45, 46]. Darüber hinaus lehnen Frauen eine Herztransplantation sehr viel häufiger, trotz eindeutiger Indikationsstellung, ab (Odds ratio (OR), 4,68; $p=0.003$)^[24, 47]. Die Gründe dafür sind noch nicht abschließend geklärt, im Raum stehen jedoch vor allem soziale und finanzielle Faktoren^[44].

Weitere Unterschiede zeigen sich in Diagnostik und Therapie. So erhalten Frauen beispielsweise signifikant seltener echokardiographische Untersuchungen^[23], Belastungs-EKG und Koronarangiographien^[49] und werden, laut Euro Heart Failure Trial, insgesamt seltener adäquat therapiert als Männer. Bereits die klassischen Risikofaktoren zur Evaluation des kardiovaskulären Risikos (Bewegungsmangel, Adipositas, Nikotinabusus [mit zusätzlich

gesteigertem Risiko bei gleichzeitiger Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeptiva], arterielle Hypertonie, erhöhtes LDL und erniedrigtes HDL Cholesterin, höheres Lebensalter [bei Männern über 45 Jahre, bei Frauen über 55 Jahre], positive Familienanamnese und Diabetes Mellitus Typ II) vernachlässigen spezifisch weibliche Prognoseparameter wie Schwangerschaftskomplikationen, Präeklampsie, Gestationsdiabetes und peripartalen Hypertonus sowie die unter Frauen gehäuft auftretenden Autoimmunerkrankungen und rheumatoide Arthritis^[1,5]. Die etablierten Richtlinien für Diagnostik und Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen wurden auf der Basis von Studien mit nahezu ausschließlich männlichen Probanden entwickelt. Aus Mangel an Alternativen gelten diese Richtlinien derzeit auch für weibliche Patienten, obwohl sie sich hinsichtlich Ätiologie, Pathophysiologie, Gefäßremodeling und pharmakologischen Aspekten von männlichen Patienten unterscheiden^[24].

Frauen mit stabiler Angina pectoris und diagnostizierter KHK erhalten in signifikant weniger Fällen eine Thrombozytenaggregationshemmer- und Statintherapie, werden seltener revaskularisiert als Männer mit vergleichbarer Krankheitsausprägung und erst in späteren Stadien einer Bypass-Operation unterzogen^[45].

Insgesamt ist die medikamentöse Therapie von Herzkreislauferkrankungen nur sehr marginal auf die spezifischen Bedürfnisse der Geschlechter ausgerichtet. Bisweilen wird die Dosierung zwar an das Körpergewicht angepasst, Unterschiede im Fett- und Wasseranteil des Körpers sowie in der Nierenfunktion werden jedoch nicht berücksichtigt, eben so wenig wie hormonelle Schwankungen im weiblichen Zyklus und während des Klimakteriums^[29]. Zudem wurden bis vor wenigen Jahren Medikamente ausschließlich an Männern getestet^[29].

Dass Frauen erst in höherem Alter erkranken, könnte unter anderem auf hormonelle Einflüsse zurückzuführen sein. Östrogen zeigt durch verschiedene Wirkmechanismen mehrere kardioprotektive Effekte. In mehreren Arbeiten konnte nachgewiesen werden, dass es die Arteriosklerosetendenz reduziert, vasodilatatorisch wirkt und die Fibrosierung in der Heilungsphase nach Myokardinfarkt positiv beeinflusst. Zudem kann es über Effekte auf das RAS System der Entstehung von Myokardhypertrophie, einem Nachlassen der Pumpfunktion, Arteriosklerose und KHK entgegenwirken^[1].

Ein weiterer relevanter Unterschied ist die zelluläre Immunantwort nach Trauma, die bei Männern unterdrückt wird, während sie bei Frauen verstärkt wird oder unverändert bleibt. Der Grund hierfür liegt vor allem in der für Männer und Frauen charakteristischen Zusammensetzung der Plasmahormone, die sich sowohl direkt als auch indirekt auf das Immunsystem auswirkt. Testosteron und ein niedriger Plasmaspiegel an 17 β Estradiol führen

zu einer reduzierten zellulären Immunantwort nach Trauma, die Ausschüttung von Mediatoren wie IL-2 ist verringert und die Funktion von Milz – und Peritonealmakrophagen ist eingeschränkt. Für prädominant weibliche Hormone wie Östrogen und Prolaktin konnte eine immunstimulierende Wirkung nachgewiesen werden^[51, 52].

1.2 Geschlecht und Herztransplantation – aktueller Forschungsstand

Alle oben aufgeführten Faktoren machen das Geschlecht von Spender und Empfänger als Einflussgröße auf das Outcome nach Herztransplantation sehr wahrscheinlich und zum Gegenstand vieler wissenschaftlicher Arbeiten. Dennoch sind die Ergebnisse auf diesem Gebiet noch immer kontrovers.

Viele Arbeiten haben dabei weibliche Spenderorgane mit einem schlechteren Outcome in Verbindung gebracht^[39, 53-61]. Als möglicher Erklärungsansatz hierfür wird ein vermehrtes Auftreten von TVP in weiblichen Spenderorganen genannt^[46], das höchstwahrscheinlich vor allem durch immunologische Vorgänge ausgelöst wird^[47]. Weibliche Herzen scheinen eine erhöhte Antigenität aufzuweisen, die zudem ein erhöhtes Risiko für akute und chronische Abstoßungsreaktionen darstellt^[40]. Yamani et al. wiesen anhand einer kleinen Stichprobe (N=361, 91 weibliche Empfänger, 270 männliche Empfänger) für die Kombination aus weiblichem Spender und weiblichem Empfänger (W/w) eine perioperativ erhöhte Inzidenz von durch Myokardfibrose erschwerten ischämischen Schäden nach, die zu vermehrter TVP führen^[58].

Eine besonders ungünstige Prognose konnte für die Transplantation weiblicher Spenderherzen in männliche Empfänger nachgewiesen werden^[34, 36, 38-41, 48, 49]. Männliche Patienten mit weiblichem Spenderorgan (M/w) wiesen dabei ein deutlich erhöhtes Risiko für Endothelläsionen und Mikrovaskulopathie^[38], häufigere Abstoßungsepisoden^[47], häufigeres primäres Transplantatversagen in der Frühphase^[36] sowie eine höhere Mortalität^[34, 36] auf.

Eine häufig genannte Ursache für die schlechten Ergebnisse in der M/w Gruppe sind Größenanpassungs- und hämodynamische Probleme^[39, 50-52]. Die meist kleineren Frauenherzen haben ein niedrigeres Herzzeitvolumen, das mitunter nicht ausreichend für den Kreislauf des männlichen Empfängers ist (Undersizing)^[39, 51, 52]. Das wiederum führt zu erhöhtem hämodynamischem Stress für das weibliche Spenderorgan und daraus resultierenden Schäden am Transplantat^[50]. Einige Studien haben gezeigt, dass Transplantate von männlichen Spendern durch sogenanntes Oversizing günstigere Ergebnisse erbringen, und vor allem kleine Frauenherzen dementsprechend durch Undersizing zu einem

ungünstigen Outcome führen^[52]. Andere Studien hingegen konnten nachweisen, dass das Undersizing von Spenderherzen (Spender/Empfänger- Quotient < 0,7) im Langzeitverlauf nicht mit Einschränkungen von Herzfunktion oder Überleben vergesellschaftet ist^[53].

Ein weiterer Erklärungsansatz für die ungünstige Prognose der M/w- Gruppe ist der bei Männern progressive Myokardverlust von knapp 1g/Jahr, der mit einem Zellverlust von ca. 64 Millionen Zellen und einer daraus resultierenden Zunahme des Zellvolumens der verbliebenen Myozyten einhergeht. Bei Frauen hingegen bleiben ventrikuläre myokardiale Zellmasse und Zellvolumen unverändert^[41]. Für diesen Unterschied wurden protektive Hormone im Spenderinnenkörper verantwortlich gehalten. Der Wegfall dieser Hormone nach Transplantation in einen männlichen Spender führt zu erhöhtem Zellverlust im Spenderherzen bei geringerer Ausgangsmasse und somit zu hämodynamischen Einschränkungen^[54]. Auch immunologische Ursachen werden als Grund für die schlechten Ergebnisse von gegengeschlechtlich transplantierten Männern diskutiert^[40].

Diverse Studien haben auch für weibliche Empfänger mit männlichem Spenderorgan (W/m) schlechtere Ergebnisse nachgewiesen als in der gleichgeschlechtlichen Gruppe (W/w) und sind zu dem Schluss gelangt, dass für beide Geschlechter gleichgeschlechtliche Transplantate bevorzugt werden sollten^[37, 54, 59, 64, 65, 48, 49]. Im Vergleich zur W/w Gruppe hatten dabei männliche Herzen in weiblichen Empfängern erhöhte Kreatininspiegel und vermehrte Abstoßungsreaktionen zur Folge^[55]. Im Gegensatz zur männlichen Empfängergruppe konnte dabei nur selten eine erhöhte Mortalität für W/m Patientinnen nachgewiesen werden^[37, 58, 59, 65].

Es besteht nach wie vor Uneinigkeit in der Einschätzung von weiblichem Geschlecht per se, das lange Zeit als Risikofaktor für ein schlechteres Outcome nach Herztransplantation galt^[46, 66]. Hiemann et al. konnten 2008 nachweisen, dass weibliche Empfänger bessere Langzeitergebnisse und signifikant weniger schwere kardiologische Ereignisse (major adverse cardiac events, MAE) aufweisen als männliche, unabhängig von Spendergeschlecht, dem Vorliegen einer stenosierenden Mikrovaskulopathie und anderen Risikofaktoren (Alter von Spender und Empfänger, Diagnose DCM, Ischämiezeit, Nierenfunktion und postoperativer CMV Infektion)^[38]. In dieser Studie wurde für Frauen (sowohl als Spender als auch als Empfänger) ein vermindertes Risiko für frühe TVP nachgewiesen^[38]. Für die besseren Langzeitergebnisse wurden vor allem östrogenvermittelte Einflüsse verantwortlich gemacht, welche die Hypoxieempfindlichkeit des Gewebes durch Gefäßremodelling und Kollateralenbildung beeinflussen und gefäßprotektiv und immunmodulierend wirken^[38]. Andererseits hat eine experimentelle Studie von Zou et al. 2002 gezeigt, dass Östradiol zu

vermehrter Transplantatabstoßung führt, und dieser Effekt durch den Einsatz des Östrogenantagonisten Tamoxifen vermindert werden kann^[56].

Nach der Fertigstellung dieser Arbeit erschienen zwei Artikel, die, wie die vorliegende Dissertation, auf einer Analyse von ISHLT- Daten basieren. Diese Artikel konnten eine besonders ungünstige Prognose für M/w sowie eine besonders gute Langzeitprognose für weibliche Empfänger (besonders in Verbindung mit einem weiblichen Transplantat) nachweisen^[48, 49]. Khush et al., die eine Teilstichprobe der hier ausgewerteten ISHLT- Daten analysierten, beschrieben dabei ein verringertes TVP Risiko für alle Empfänger weiblicher Organe, auch im direkten Vergleich von M/w und M/m^[48].

Neben all diesen Ergebnissen gibt es auch einige Studien, die das Geschlecht als relevanten Einflussfaktor negieren und mögliche Überlebensunterschiede ausschließlich durch geschlechtstypische Ausprägungen im kardialen Risikoprofil begründen^[58, 59, 60, 61, 62, 63], oder auf bestimmte Situationen beschränken^[57]. So gelten zum Beispiel männliche Spenderorgane wegen der höheren linksventrikulären Masse als vorteilhaft für Patienten, die unter pulmonalem Hypertonus leiden^[57].

Tabelle 3: Wiederholt untersuchte Aussagen in vorangegangenen Publikationen

	M/w prognostisch ungünstig	Gegen-geschlechtliche Tx prognostisch ungünstig	Weibliche Transplantate prognostisch ungünstig	Weibliches Geschlecht begünstigt gutes Langzeitoutcome	Geschlecht kein relevanter Einflussfaktor
Welp et al., 2009 [47]	•				
Prendergast et al, 1998 [36]	•	•			
Hiemann et al. , 2008 [38]	•			•	
Sharples et al., 1991 [50]			•		
Mehra et al, 1994 [40]	•				
Csete M., 2008 [34]		•			
Schlechta et al., 1999 [58]		•			
Kirsch et al., 1998 [51]		•	•		
Young et al., 1994 [52]			•		

Young et al, 2001[40]	•				
De Santo et al, 2002 [59]					•
Tsao et al., 2008 [60]					•
Brock et al., 2001 [61]					•
Izquierdo et al., 2007 [62]					•
Solomon et al, 2004 [63]					•
Martinez-Dolz et al, 2003 [64]			•		
McCarthy et al., 1998 [57]			•		
Yamani et al., 2005 [58]			•		•
Al-Khaldi et al., 2006 [54]	•		•		
Olivetti et al., 1995 [41]	•				
Tsai et al.,2002 [60]			•		
Kwon et al., 2005 [55]		•			
Erinc et al., 2004 [46]			•		
Eifert et al., 2008 [65]	•			•	
Michel et al., 2011 [49]	•	•		•	
Khush et al., 2012 [48]	•	•		•	

* Zahl in Klammern gibt die Stelle im Literaturverzeichnis an.

1.3 Zielsetzung

Pro Jahr stehen weltweit ca. 8000 Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz auf der Warteliste für ein Spenderorgan^[66]. Zirka 5000 von ihnen werden tatsächlich transplantiert^[12].

Das Internationale Register für Herz- und Lungentransplantation ISHLT (International Society for Heart- and Lung Transplantation, <http://www.isHLT.org>) erfasst jährlich mehr als 3000 dieser Transplantationen^[12] durch Zusammenarbeit mit zahlreichen internationalen Transplantationszentren und Organisationen (vgl. Anhang 6.1, Seite 85).

Auf dem Weg zu mehr Klarheit über die Wechselbeziehung zwischen Spender-/Empfängergeschlecht und dem Überleben nach Herztransplantation untersucht die vorliegende Arbeit ein Kollektiv von knapp 70 000 Patienten aus 29 Ländern aus dem ISHLT-Register. Dabei sollen geschlechtsspezifische Überlebensunterschiede evaluiert, quantifiziert und auf klinische Relevanz untersucht werden. Anschließend soll geprüft werden, ob und in wie weit diese Unterschiede auf demographische Ungleichheiten in Hinblick auf ausgewählte Risikofaktoren zurückzuführen sein könnten.

Verglichen wurden die Überlebensraten verschiedener Geschlechtergruppierungen bis zu Jahr 15 nach Transplantation, in Schritten von jeweils einem Jahr und sowohl in der Gesamtauswertung als auch nach Ausschluss der 30-Tages und 1-Jahres-Mortalität.

Die Patienten wurden in vier Untergruppen aufgeteilt: männliche Empfänger mit männlichem Spenderorgan (M/m), männliche Empfänger mit weiblichem Spenderorgan (M/w), weibliche Empfänger mit männlichem Spenderorgan (W/m) und weibliche Empfänger mit weiblichem Spenderorgan (W/w). Zusätzlich wurden folgende zusammengefasste Gruppen gebildet und ausgewertet: weibliche vs. männliche Empfänger, weibliche vs. männliche Spender, gleich- vs. verschiedengeschlechtliche Kombinationen.

Das ISHLT-Register ist das größte Register zur Herztransplantation weltweit. Bislang bestehen wenige Untersuchungen zur geschlechtsbasierten Analyse in dieser Größenordnung.

2 Methoden

2.1 Studienaufbau

Ziel der Studie ist es, anhand eines sehr großen, internationalen Datenpools den Einfluss von Spender- und Empfänger-geschlecht auf die Überlebenszeit nach einer Herztransplantation zu evaluieren.

Über ein klinisch retrospektives Studiendesign soll von der Zielgröße, dem Überleben nach 1 bis 15 Jahren nach Herztransplantation, auf das Geschlecht als mögliche Einflussgröße rückgeschlossen werden. Zudem soll geprüft werden, ob und in wie fern Überlebensunterschiede zwischen unterschiedlichen Spender-/Empfängerkombinationen auf demographische Unterschiede hinsichtlich etablierter Risikofaktoren zurückzuführen sein könnten.

Die Daten wurden mithilfe von deskriptiven und interferenzstatistischen Maßen untersucht.

2.2 Patientenkollektiv

Das Datenkollektiv der ISHLT umfasst 67833 Patienten, die zwischen 01. Januar 1981 und 30. Juni 2009 wegen terminaler Herzinsuffizienz transplantiert wurden.

Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen den Leistungsvoraussetzungen des jeweiligen Landes sowie den Richtlinien der ISHLT^[11]. Es wurden Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren eingeschlossen.

Dokumentiert und untersucht wurde als klinischer Endpunkt ausschließlich die Überlebenszeit nach der Transplantation bis zu 15 Jahren nach erfolgter Herztransplantation. Ergebnisse der Follow Up Untersuchungen nach Transplantation (Koronarangiographie, Endomyokardiale Biopsie, Echokardiographie, Röntgen Thorax, Routinelabor und Plasmakreatininwerte, Spiegelbestimmung der Immunsuppressiva, Test auf Infektion mit Cytomegalievirus (CMV), Plasmalipide sowie regelmäßige Kontrollen auf die Risikofaktoren Hyperlipidämie und Diabetes) standen nur begrenzt für den Datensatz dieser Studie zur Verfügung.

2.3 Datenerhebung

Die Daten wurden über einen Zeitraum von 29 Jahren und 5 Monaten erhoben. Sowohl die Erhebung als auch die statistische Aufbereitung der Daten erfolgte über die ISHLT Addison, Texas (<http://www.isHLT.org>).

Folgende Einflussgrößen wurden als demographische Ausgangsparameter dokumentiert: Geschlecht und Alter von Spender und Empfänger, BMI von Spender und Empfänger, die Diagnose, die zur Transplantation geführt hat, Ischämiezeit, Kreatininwert vor Transplantation, bekannte Diabeteserkrankung von Spender oder Empfänger sowie die Todesursache des Spenders.

Die Überlebenszeiten wurden jährlich überprüft, entsprechend den Jahren 1 bis 15 nach der Transplantation zusammengefasst und sowohl in der Gesamtauswertung sowie nach Ausschluss der 30- Tages- und 1-Jahres -Mortalität ausgewertet.

Alle erhobenen Daten beziehen sich auf das Transplantationsregister der ISHLT auf dem Stand vom 12. November 2010. Korrekturen und Erweiterungen sind nicht ausgeschlossen.

2.4 Statistische Auswertung

Die Daten wurden in vier Untergruppen nach Spender- und Empfängergeschlecht analysiert: männliche Empfänger mit männlichem Transplantat (M/m), männliche Empfänger mit weiblichem Transplantat (M/w), weibliche Empfänger mit männlichem Transplantat (W/m) und weibliche Empfänger mit weiblichem Spenderorgan (W/w). Zusätzlich wurden zusammengefasste Gruppen gebildet und analysiert: weibliche vs. männliche Empfänger, weibliche vs. männliche Spender, gleich- vs. verschiedengeschlechtliche Kombinationen.

Alle Daten wurden sowohl insgesamt als auch nach Ausschluss der 30-Tages - und 1-Jahres- Mortalität ausgewertet. Es erfolgte keine Anpassung für Multiples Testen. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgesetzt.

Die statistische Auswertung der Daten nach Geschlechtergruppierung sowie nach Empfänger- und Spendergeschlecht erfolgte mittels SPSS (Version 17.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Die Zusammenlegung der Daten zu Gruppen gleich- und verschiedengeschlechtlich transplanterter Patienten erfolgte mit Microsoft Excel (Version 2003, Microsoft Corporation,

Redmond, USA). Die statistische Auswertung und Gegenüberstellung dieser Gruppen wurde mittels SPSS durchgeführt (Version 19.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert und Standardabweichung zusammengefasst. Die Auswertung diskontinuierlicher Daten erfolgte über Häufigkeiten bzw. Gruppenprozent.

Der Vergleich der einzelnen Überlebenskurven erfolgte über den Log-Rank-Test, der Vergleich nominaler Parameter über den Chi-Quadrat-Test.

Der Log-Rank-Test ist eine standardmäßig verwendete Teststatistik zum Vergleich von Überlebenskurven bzw. von zwei oder mehreren Überlebensfunktionen unter Einbeziehung der Nullhypothese H_0 . Der Log-Rank-Test vergleicht dabei die tatsächliche Anzahl von Todesfällen in einer bestimmten Gruppierung zu einem Zeitpunkt t mit der Anzahl, die man unter der Nullhypothese erwarten würde^[68].

Der Chi-Quadrat-Test vergleicht mehrere, von einander unabhängige, nominale Merkmale miteinander und wird üblicherweise genutzt, um Risikodifferenzen zwischen unterschiedlichen Gruppen zu berechnen. Der Chi-Quadrat-Test vergleicht dabei die tatsächlichen Werte mit denen, die man unter der Nullhypothese erwarten würde^[68].

Einzelne Geschlechtergruppierungen wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Tests verglichen. Dieser Test vergleicht zwei unverbundene, mindestens ordinal skalierte und nicht-normalverteilte Stichproben. Er gehört damit zur Gruppe der nicht-parametrischen Tests und vergleicht nicht die Ausgangsdaten direkt, sondern die daraus gebildeten Ränge^[68].

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Der Datensatz der ISHLT umfasst 67833 Patienten, die zwischen 01.01.1981 und 30.06. 2009 herztransplantiert wurden. Es wurden nur Empfänger ab einem Mindestalter von achtzehn Jahren eingeschlossen, die einem ausreichenden Follow Up zugeführt werden konnten.

Insgesamt waren 20,44% (N=13863) der Empfänger weiblich und 79,56% (N=53992) männlich. Die Transplantate stammten in 30,82 % (N=20907) der Fälle von weiblichen, in 69,18 % (N=46948) von männlichen Spendern. Die genauen demographischen Daten der ISHLT Patienten sind, aufgeschlüsselt nach Empfänger- und Spendergeschlecht, in den Tabellen 4, 5A-D und 6A-D auf den folgenden Seiten zusammengefasst. Folgende Parameter wurden verglichen:

Alter. Männliche Empfänger waren durchschnittlich dreizehn Jahre älter als weibliche Empfängerinnen (54 vs. 41 Jahre, $p=0.0001$). Weibliche Spenderinnen waren im Durchschnitt neun Jahre älter als männliche (37 vs. 28 Jahre, $p=0.0001$).

Indikation. Weibliche Empfänger wurden zum überwiegenden Teil (61,7%) auf Grund von nicht-ischämischen Kardiomyopathien transplantiert, während bei den männlichen Empfängern KHK mit 48,5% im Vordergrund stand. Die Untergruppen W/w und W/m wurden häufiger auf Grund von nicht-ischämischen Kardiomyopathien transplantiert als Gruppen mit männlichen Empfängern (W/w: 61,1%, W/m: 62,3%, M/w: 40,2%, M/m: 41,4%, $p<0.0001$). Bei weiblichen Empfängern insgesamt stand KHK als Auslöser für eine transplantationsbedürftige Herzinsuffizienz mit 24,0% an zweiter Stelle, gefolgt von der zusammengefassten heterogenen Gruppe anderer, nicht einzeln aufgeschlüsselter, Pathologien (5,0%) sowie Klappenvitien (3,7%), angeborenen Herzfehlern (3,2%) und Retransplantation (2,5%).

Der zweithäufigste Transplantationsgrund unter männlichen Empfängern waren Kardiomyopathien mit 41,1%. Auch hier entfielen vergleichsweise wenige Prozente auf andere Pathologien (4,1%), Klappenvitien (2,8%), Retransplantation (2,0%) und angeborene Herzfehler (1,6%).

BMI. Die höchsten BMI -Werte lagen in der M/m -Gruppe vor: 25,8 kg/m² vs. 24,4 kg/m² in M/w, 24,8 kg/m² in W/m und 23,6 kg/m² in W/w, p<0.0001. Der BMI der männlichen Empfänger war im Durchschnitt höher als der der weiblichen Empfänger (25,5 kg/m² vs. 24,1 kg/m², p<0.0001). Spender- BMI- Werte zeigten keine klinisch signifikanten Unterschiede.

Laborchemische Parameter. Männliche Empfänger hatten im Durchschnitt höhere Kreatininwerte (1,3mg/dl in M/m und M/w vs. 1,0mg/dl in W/m und W/w, p<0.0001). Unter den Spendern gab es keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich der Kreatininspiegel. Die Ischämiezeit bei Transplantation zeigte sowohl in der Spender- als auch in der Empfängerkategorie keine relevanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen.

Diabetes mellitus. Sowohl in der Spender-, als auch in der Empfängerpopulation wurde als weiterer Faktor berücksichtigt, ob zum Zeitpunkt der Transplantation Diabetes mellitus vorlag. Unter den Empfängern waren Männer dabei häufiger erkrankt als Frauen (21,4% vs. 16,7%, p<0.0001), zudem zeigte sich, dass die Gesamtheit der Empfänger männlicher Spenderorgane häufiger an Diabetes litt als Empfänger weiblicher Organe (21,2% vs. 18,1%, p<0.0001). Unter den Spendern waren Frauen häufiger von Diabetes betroffen (2,5% vs. 1,7%, p<0.0001). Die meisten Fälle von Diabetes mellitus lagen in der M/m-Gruppe vor (22,1% vs. 19,2% in M/w, 17,0% W/m und 16,5% in W/w, p<0.0001).

Todesursache. Die häufigste Todesursache unter den weiblichen Spendern insgesamt war Schlaganfall mit 45,4% der Fälle, bei den männlichen Spendern Schädeltrauma mit 53,9% der Fälle. Spender der Gruppen M/w und W/w verstarben häufiger an Schlaganfall als die Spender der Gruppen mit männlichen Empfängern (45,6% in M/w vs. 45,1% in W/w, 20,0% in M/m und 17,6% in W/m, p<0.0001).

Zwischen den zusammengefassten Gruppen gleich- und gegengeschlechtlich transplantierte Patienten zeigten sich keinerlei klinisch relevante demographische Unterschiede (vgl. Tabellen 5D und 6D).

Tabelle 4: Empfänger- und Spenderkombinationen des ISHLT Patientenkollektivs

Empfänger-geschlecht	Spender-geschlecht	N	% an Empfängern
Gesamt	Gesamt	67833	100,0
	Männlich	46933	69,2
	Weiblich	20900	30,8
Männlich	Gesamt	53977	100,0
	Männlich	40497	75,0
	Weiblich	13480	25,0
Weiblich	Gesamt	13856	100,0
	Männlich	6436	46,4
	Weiblich	7420	53,6

Zu Tabelle 4: Weibliche Empfänger machten nur 20,43 % der Patienten aus.

In beiden Geschlechtern überwogen gleichgeschlechtliche Spender/Empfänger Kombinationen, bei den Männern jedoch in stärkerem Ausmaß.

Tabelle 5A. Demographische Daten nach Geschlechtergruppierungen*Angegebene Werte: Median und 5. bis 95. Perzentile*

Merkmal	Empfängergeschlecht/Spendergeschlecht Kombination				P-Wert (Wilcoxon Test)
	Weiblicher Empfänger/ Weiblicher Spender (N=7423)	Weiblicher Empfänger/ Männlicher Spender (N=6440)	Männlicher Empfänger/ Weiblicher Spender (N=13484)	Männlicher Empfänger/ Männlicher Spender (N=40508)	
Alter des Empfängers	51 (23; 65)	50 (22,5; 64)	54 (27; 66)	53 (29; 66)	<0.0001
Alter des Spenders	35 (14; 55)	24 (13; 51)	38 (16; 56)	28 (16; 52)	<0.0001
Ischämiezeit (in Stunden)	2,75 (0,05; 4,72)	2,73 (0,07; 4,68)	2,8 (0,1; 4,7)	2,8 (0,1; 4,7)	0.0011
Empfänger BMI (kg/m ²)	23,6 (17,7; 32,9)	24,8 (18,1; 34,5)	24,4 (18,8; 31,6)	25,8 (19,8; 33,7)	<0.0001
Spender BMI (kg/m ²)	23,4 (17,9; 34,0)	23,3 (17,7; 30,6)	24,5 (19,0; 36,7)	24,7 (19,7; 33,0)	<0.0001
Kreatininwert bei Transplantation (mg/dl)	1,0 (0,6; 2,2)	1,0 (0,6; 2,3)	1,3 (0,8; 2,6)	1,3 (0,8; 2,5)	<0.0001

Zu Tabelle 5A: Die jüngsten Spender und Empfänger befanden sich in der W/m- Gruppe, die ältesten in der M/w -Gruppe. Die höchsten BMI- Werte lagen in der M/m- Gruppe, die niedrigsten in der W/w- Gruppe vor. Männliche Empfänger hatten höhere Kreatininwerte bei Transplantation.

Tabelle 5B. Demographische Daten nach Empfänger-geschlecht*Angegebene Werte: Median und 5. bis 95. Perzentile*

Merkmal	Empfänger-geschlecht		P-Wert (Wilcoxon Test)
	Weiblicher Empfänger (N=13863)	Männlicher Empfänger (N=53992)	
Alter des Empfängers	51 (23; 64)	54 (28; 66)	<0.0001
Alter des Spenders	30 (14; 54)	30 (16 ; 54)	<0.0001
Ischämiezeit (in Stunden)	2,8 (0,1; 4,7)	2,8 (0,1; 4,7)	0.0477
Empfänger BMI (kg/m ²)	24,1 (17,9; 33,6)	25,5 (19,4 ; 33,3)	<0.0001
Spender BMI (kg/m ²)	23,3 (17,8; 32,4)	24,7 (19,5; 34,0)	<0.0001
Kreatininwert bei Transplantation (mg/dl)	1,0 (0,6; 2,2)	1,3 (0,8; 2,5)	<0.0001

Zu Tabelle 5B: Weibliche Empfänger waren im Durchschnitt jünger und hatten niedrigere BMI- und Kreatininwerte.

Tabelle 5C. Demographische Daten nach Spender-geschlecht*Angegebene Werte: Median und 5. bis 95. Perzentile*

Merkmal	Spender-geschlecht		P-Wert (Wilcoxon Test)
	Weiblicher Spender (N=20907)	Männlicher Spender (N=46948)	
Alter des Empfängers	53 (25; 66)	53 (27; 65)	0.0767
Alter des Spenders	37 (15; 56)	28 (15; 52)	<0.0001
Ischämiezeit (in Stunden)	2,8 (0,1; 4,7)	2,8 (0,1; 4,7)	0.0043
Empfänger BMI (kg/m ²)	24,1 (18,3; 32,1)	25,7 (19,4; 33,8)	<0.0001
Spender BMI (kg/m ²)	24,1 (18,6; 35,9)	24,5 (19,4; 32,7)	<0.0001
Kreatininwert bei Transplantation (mg/dl)	1,2 (0,7; 2,5)	1,2 (0,7; 2,5)	<0.0001

Zu Tabelle 5C: Weibliche Spender waren im Durchschnitt älter.

Tabelle 5D. Demographische Daten für gleich- und verschiedengeschlechtliche Spender/Empfänger Kombinationen

Angegebene Werte: Median und 5. bis 95. Perzentile

Merkmal	Spender/Empfänger Kombination		P-Wert (Wilcoxon Test)
	Gleichgeschlechtlich (N=47931)	Verschiedengeschlechtlich (N= 19924)	
Alter des Empfängers	52 (26;65,5)	52 (24,75; 65)	0.0731
Alter des Spenders	31,5 (15; 53,5)	31 (14,5; 53,5)	<0.0001
Ischämiezeit (in Stunden)	2,78 (0,08; 4,71)	2,77 (0,085; 4,69)	0.0434
Empfänger BMI (kg/m ²)	24,7 (18,75; 33,30)	24,6 (18,45; 33,05)	<0.0001
Spender BMI (kg/m ²)	24,05 (18,8; 33,5)	23,9 (18,35; 33,65)	<0.0001
Kreatininwert bei Transplantation (mg/dl)	1,15 (0,7; 2,35)	1,15 (0,7; 2,45)	<0.0001

Zu Tabelle 5D: Es zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen der gleich- vs. verschiedengeschlechtlich transplantierten Patienten.

Anmerkungen zu den Tabellen 5A-D

Median und Perzentilen basieren auf den Daten, die zu dem jeweiligen Merkmal erfasst wurden.

N steht für die Gesamtanzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe und umfasst alle erfolgten Transplantationen, nicht nur solche mit vollständig erfassten Werten zu allen Merkmalen. Die Anzahl derjenigen Patienten, die für jedes Merkmal innerhalb jeder Geschlechtergruppierung ausgewertet wurde, kann davon abweichen.

Einige Merkmale wurden nicht während der gesamten Zeitspanne aufgezeichnet, sondern nur während eines begrenzten Zeitintervalls.

Es erfolgte keine Anpassung für Multiples Testen.

Tabelle 6A: Diagnosen, Komorbidität und Todesursachen nach Geschlechtergruppierungen

Merkmal		Empfängergeschlecht/Spendergeschlecht								P- Wert
		Weiblicher Empfänger/ Weiblicher Spender (N=7423)		Weiblicher Empfänger/ Männlicher Spender (N=6440)		Männlicher Empfänger/ Weiblicher Spender (N=13484)		Männlicher Empfänger/ Männlicher Spender (N=40508)		
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Diagnose des Empfängers	KHK	1802	24,3	1521	23,6	6530	48,4	19640	48,5	< 0.0001
	KM*	4538	61,1	4013	62,3	5418	40,2	16755	41,4	
	Klappen- fehler	261	3,5	255	4,0	442	3,3	1053	2,6	
	ReTX*	165	2,2	177	2,8	258	1,9	817	2,0	
	Angebore- ner Fehler	243	3,3	194	3,0	257	1,9	613	1,5	
	Andere	414	5,6	280	4,4	579	4,3	1630	4,0	
Empfänger mit Diabetes vor Transplantation		609	16,5	587	17,0	1049	19,2	3974	22,1	<0.0001
Spender mit Diabetes		83	2,1	50	1,4	164	2,7	344	1,8	<0.0001
Todesursache des Spenders	Schädel- trauma	2121	31,1	3419	56,6	3382	27,0	19928	53,4	<0.0001
	Schlag- anfall	3077	45,1	1065	17,6	5704	45,6	7465	20,0	
	Andere	1623	23,8	1557	25,8	3426	27,4	9907	26,6	

Zu Tabelle 6A: Sowohl in M/m als auch in M/w war die vorherrschende Grunderkrankung KHK, in den Gruppen W/w und W/m hingegen KM.

Die meisten Fälle mit vorbestehendem Diabetes lagen in der M/m Gruppe vor. Insgesamt gab es in den Gruppen mit männlichen Empfängern mehr Diabetes-Patienten als in denen mit weiblichen Empfängern. Die M/w Gruppe erhielt am häufigsten ein Organ von einem diabeteskranken Spender, gefolgt von W/w, M/m und W/m.

Schädeltrauma war die bedeutendste Todesursache in Gruppen mit männlichem Spender, Schlaganfall in Gruppen mit weiblichen Spendern.

* KM: Kardiomyopathie, *ReTx: Retransplantation

Table 6B. Diagnosen, Komorbidität und Todesursachen nach Empfängergeschlecht

Merkmal		Empfängergeschlecht				P-Wert
		Weiblicher Empfänger (N=13863)		Männlicher Empfänger (N=53992)		
		N	%	N	%	
Männlicher Spender		6440	46,5	40508	75,0	<0.0001
Weiblicher Spender		7423	53,5	13484	25,0	<0.0001
Diagnose	KHK	3323	24,0	26170	48,5	<0.0001
	KM	8551	61,7	22173	41,1	
	Klappenfehler	516	3,7	1495	2,8	
	ReTX	342	2,5	1075	2,0	
	Angeborene Fehler	437	3,2	870	1,6	
	Andere	694	5,0	2209	4,1	
Empfänger mit Diabetes mellitus vor Transplantation		1196	16,7	5023	21,4	<0,0001
Spender mit Diabetes mellitus		1,33	1,7	508	2,0	0.1763
Todesursache des Spenders	Schädeltrauma	5540	43,1	23310	46,8	<0.0001
	Schlaganfall	4142	32,2	13169	26,4	
	Andere	3180	24,7	13333	26,8	

Zu Tabelle 6B: Männliche Empfänger litten in der Mehrzahl der Fälle an KHK, während bei weiblichen Empfängern Kardiomyopathien als Grunderkrankung im Vordergrund standen. Diabetes mellitus vor Transplantation trat häufiger in der Gruppe der männlichen Empfänger auf.

Tabelle 6C: Diagnosen, Komorbidität und Todesursachen nach Spendergeschlecht

Merkmal		Spendergeschlecht				P-Wert
		Weiblicher Spender (N=20907)		Männlicher Spender (N=46948)		
		N	%	N	%	
Männlicher Empfänger		13484	64,5	40508	86,3	<0.0001
Weiblicher Empfänger		7423	35,5	6000	12,7	<0.0001
Diagnose	KHK	8332	39,9	2116	45,1	<0.0001
	KM	9956	47,6	20768	44,2	
	Klappenfehler	703	3,4	1308	2,8	
	ReTX	423	2,0	994	2,1	
	Angeborene Fehler	500	2,4	807	1,7	
	Andere	993	4,8	1910	4,1	
Empfänger mit Diabetes vor Transplantation		1658	18,1	4561	21,2	<0.0001
Spender mit Diabetes		247	2,5	394	1,7	<0.0001
Todesursache des Spenders	Schädeltrauma	5503	28,5	23347	53,9	<0.0001
	Schlaganfall	8781	45,4	8530	19,7	
	Andere	5049	26,1	11464	26,5	

***Zu Tabelle 6C:** Weibliche Spender wiesen häufiger bekannten Diabetes auf. Bei männlichen Spendern lag in der Mehrzahl der Fälle Schädeltrauma als Todesursache vor, bei weiblichen Schlaganfall.*

Tabelle 6D: Diagnosen, Komorbidität und Todesursachen für gleich- und verschiedengeschlechtliche Spender/Empfänger Kombinationen

Merkmal		Spender/Empfänger Kombination				P-Wert
		Gleich-geschlechtlich (N=47931)		Verschieden-geschlechtlich (N= 19924)		
		N	%	N	%	
Männlicher Empfänger		40508	84,5	13484	67,7	<0.0001
Weiblicher Empfänger		7423	15,5	6440	32,3	<0.0001
Diagnose	KHK	10721	36,4	4026	36	<0.0001
	KM	10647	51,25	4716	51,25	
	Klappenfehler	657	3,05	349	3,65	
	ReTX	491	2,1	218	2,35	
	Angeborene Fehler	428	2,4	226	2,45	
	Andere	1022	4,8	430	4,35	
Empfänger mit Diabetes vor Transplantation		2292	19,3	818	18,10	<0.0001
Spender mit Diabetes		214	1,95	107	2,05	<0.0001
Todesursache des Spenders	Schädeltrauma	11025	42,25	3401	41,80	<0.0001
	Schlaganfall	5271	32,55	3385	31,60	
	Andere	5765	25,2	2492	26,60	

***Zu Tabelle 6D:** Es zeigten sich präoperativ keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen der gleich- vs. verschiedengeschlechtlich transplantierten Patienten.*

Anmerkungen zu den Tabellen 6A-D:

Die Prozentangaben basieren auf den Daten, die zu dem jeweiligen Merkmal erfasst wurden.

Einige Merkmale wurden nicht während der gesamten Zeitspanne aufgezeichnet, sondern nur während eines begrenzten Zeitintervalls.

Es erfolgte keine Anpassung für Multiples Testen.

3.2 Überlebenszeiten

3.2.1 Überlebenszeiten nach Geschlechtergruppierung zu definierten Zeitpunkten

Die Überlebensraten aller Transplantierten wurde nach einem Jahr und danach jährlich bis zu 15 Jahren nach Herztransplantation untersucht und registriert.

Überlebensraten in der Gesamtstichprobe

Ein Jahr. Im ersten Jahr nach Transplantation zeigte die Kombination männlicher Empfänger/männlicher Spender (M/m) mit 83,74% Überlebenden die besten Ergebnisse, gefolgt von W/m (82,94%) und W/w (81,92%). Die niedrigsten Überlebensraten im ersten Jahr nach Transplantation erbrachte die Kombination männlicher Empfänger/weiblicher Spender (M/w) mit 78,95% Überlebenden.

Fünf Jahre. Diese Tendenz setzte sich in Jahr 5 nach Transplantation weiter fort: Die besten Ergebnisse lagen in der M/m Gruppe vor (70,75% Überlebende), gefolgt von W/m (68,94%), W/w (68,83%) und M/w (65,90%).

Zehn Jahre. In Jahr 10 nach Transplantation erreichte die Gruppe weiblicher Empfänger/weiblicher Spender (W/w) die höchsten Überlebensraten von 52,08%, gefolgt von M/m (51,97%), W/m (51,79%) und M/w (47,53%).

Fünfzehn Jahre. Die W/w- Gruppe hatte auch in den folgenden Jahren die höchsten Überlebensraten (37,05%), gefolgt von W/m (35,37%), M/m (33,19%) und M/w (29,63%).

Das mediane Überleben lag in der Gruppe M/w bei zehn Jahren, in den anderen Gruppen bei elf Jahren (M/m, W/m und W/w).

Die größte Differenz zwischen zwei Überlebenskurven zeigte sich im Jahr 14 nach Transplantation zwischen der mit 7,64% überlegenen W/w- Gruppe und der M/w- Gruppe ($p < 0.0001$).

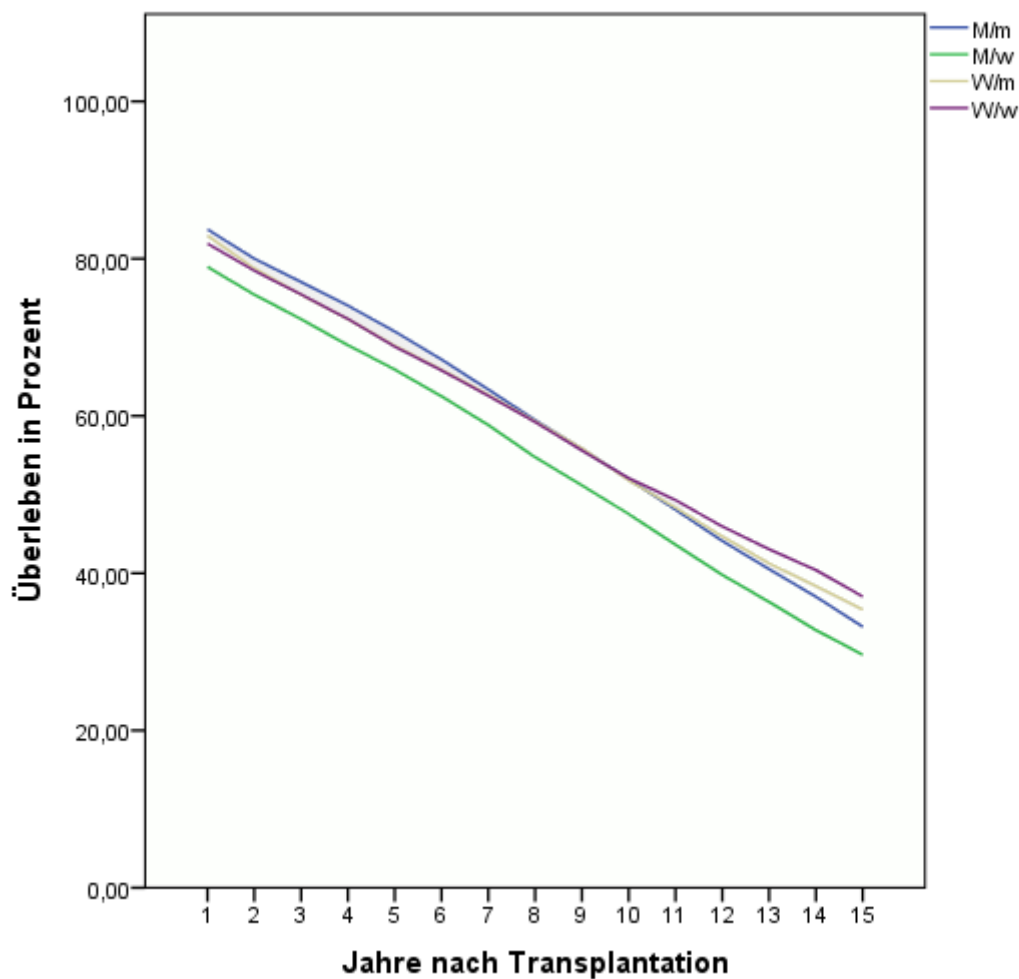


Abb. 5: Vergleich der Überlebenszeiten nach Geschlechtergruppierung

Die M/w- Gruppe war den anderen Gruppierungen unterlegen, W/w erzielte die besten Langzeitverläufe.

Überlebensraten korrigiert für die 30-Tages-Mortalität

Ein Jahr. Nach Ausschluss der 30- Tages- Mortalität wurden im ersten Jahr nach Transplantation die besten Überlebensraten mit 90,75% in der M/m Gruppe erfasst, gefolgt W/w 90,56%, W/m 90,47% und M/w mit 89,02%.

Fünf Jahre. Die besten Ergebnisse wurden mit 76,67 % wieder in der M/m Gruppe beobachtet, verglichen mit W/w (76,09%) und W/m (75,20%). Die schlechtesten Überlebensraten ergaben sich in der M/w- Gruppe mit 74,31 % Überlebenden (Differenz M/m vs. M/w: 2,36%, $p=0.0001$).

Zehn Jahre. In Jahr 10 nach Transplantation waren die Überlebensraten in der W/w-Gruppe mit 57,58% am höchsten, gefolgt von W/m (56,49%), M/m (56,32%) und M/w (53,60%).

Fünfzehn Jahre. Die W/w- Gruppe erreichte die besten Erfolge mit 40,95% Überlebenden, gegenüber 38,58% in W/m, 35,97% in M/m und 33,41 % in M/w. Die größte Differenz zwischen zwei Überlebenskurven war 14 Jahre nach Transplantation zu beobachten, mit 7,71% mehr Überlebenden in der W/w -Gruppe verglichen mit der M/w -Gruppe ($p < 0.0001$).

Das mediane Überleben betrug nach Ausschluss der 30 -Tages- Mortalität elf Jahre für M/w, zwölf Jahre für M/m und W/m, dreizehn Jahre für W/w.

Überlebensraten korrigiert für die 1-Jahres-Mortalität.

Nach Ausschluss der 1 -Jahres -Mortalität näherten sich die Überlebenskurven in den ersten Jahren nach Transplantation an, im Langzeitverlauf wurde die Differenz zwischen den Geschlechterkombinationen wieder geringfügig deutlicher.

Zwei Jahre. Es bestand nahezu kein Unterschied zwischen den Gruppen: die Überlebensraten in W/w lagen bei 95,76%, in M/m 95,52%, in M/w 95,51% und in W/m 94,94%.

Fünf Jahre. In der Patientengruppe M/m gab es die meisten Überlebenden mit 84,46%, gefolgt von W/w (83,99%), M/w (83,46%) und W/m (83,08%).

10 Jahre. Die höchsten Überlebensraten wurden in der W/w- Gruppe dokumentiert: 63,55% gegenüber W/m (62,41%), M/m (62,04%) und 60,20 % in der M/w- Gruppe, die jetzt wieder die niedrigsten Überlebensraten erreichte (Differenz gegenüber W/w: 3,35%, $p = 0.001$).

Fünfzehn Jahre. Die höchsten Überlebensraten lagen mit 45,21% weiterhin in der W/w- Gruppe vor, verglichen mit W/m (42,62%), M/m (39,63%) und M/w (37,53%).

Die größte Differenz zwischen zwei Überlebenskurven zeigte sich im Jahr 14 nach Transplantation mit 7,81% mehr Überlebenden in der W/w- Gruppe gegenüber der M/w-Gruppe ($p < 0.0001$).

Das mediane Überleben korrigiert für die 1 -Jahres -Mortalität betrug dreizehn Jahre für M/m, M/w und W/m, vierzehn Jahre für W/w.

Die Überlebenszeiten nach Geschlechtergruppierungen sind in den Tabellen 7A-C, Seite 48 ff. zusammengefasst.

3.2.2 Überlebensraten nach Empfängergeschlecht zu definierten Zeitpunkten

Überlebensraten in der Gesamtstichprobe

Ein Jahr. Im ersten Jahr nach Transplantation zeigten sich kaum Unterschiede im Überleben mit 82,55% Überlebenden unter den männlichen und 82,40% unter den weiblichen Empfängern.

Fünf Jahre. Auch in Jahr 5 nach Transplantation war die Differenz zwischen den Überlebensraten von männlichen (69,54 %) und weiblichen Empfängern (68,88%) gering.

Zehn Jahre. Unter den weiblichen Empfängern konnte eine Überlebensrate von 51,93% beobachtet werden, unter männlichen Empfängern nur 50,85%.

Fünfzehn Jahre. Die größte Differenz zwischen den Überlebenskurven zeigte sich in Jahr 15 nach Transplantation mit 36,18% Überlebenden in der Gruppe der weiblichen und 32,29 % in der Gruppe der männlichen Empfänger (Differenz: 3,89 %, $p = 0.0101$).

Das mediane Überleben beider Gruppen lag bei elf Jahren.

Überlebensraten korrigiert für die 30- Tages- Mortalität.

Ein Jahr. Im Vergleich der Überlebenskurven zeigten sich erneut keine wesentlichen Unterschiede mit 90,52% Überlebenden unter den weiblichen, und 90,33% unter den männlichen Empfängern.

Fünf Jahre. Die Überlebensraten unterschieden sich weiterhin nicht wesentlich voneinander mit 76,09% unter den männlichen, und 75,67% unter den weiblichen Empfängern.

Zehn Jahre. Die Überlebensraten der weiblichen Empfänger waren um 1,4% höher als die der männlichen Empfänger, mit 57,05% vs. 55,65%.

Fünfzehn Jahre. Wieder war die größte Differenz zwischen den Überlebenskurven 15 Jahre nach Transplantation zu sehen, mit Überlebensraten von 39,75% unter den weiblichen und 35,33% unter den männlichen Empfängern (Differenz 4,42 %, $p = 0.00036$).

Das mediane Überleben betrug unter Ausschluss der 30 -Tages -Mortalität zwölf Jahre sowohl für weibliche als auch für männliche Empfänger.

Überlebensraten korrigiert für die 1- Jahres- Mortalität.

Zwei Jahre. Auch nach Ausschluss der 1- Jahres- Mortalität zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Überlebensraten mit 95,52% unter den männlichen und 95,37% unter den weiblichen Empfängern.

Fünf Jahre. Auch fünf Jahre nach Transplantation konnten, mit 84,22% Überlebenden in der Gruppe der männlichen und 83,56% in der Gruppe der weiblichen Empfänger, keine gravierenden Überlebensunterschiede erfasst werden.

Zehn Jahre. Weibliche Empfänger erreichten eine Überlebensrate von 63,00%, im Vergleich zur Gruppe der männlichen Empfänger mit 61,59%.

Fünfzehn Jahre. Die Differenz 15 Jahre nach Transplantation entsprach wiederum der größten Differenz zwischen den beiden Überlebenskurven mit 4,80% höheren Überlebensraten unter den weiblichen Empfängern (43,90%) gegenüber den männlichen Empfängern (39,10%, $p=0.00021$).

Das mediane Überleben lag nach Ausschluss der 1- Jahres- Mortalität bei dreizehn Jahren für männliche und vierzehn Jahren für weibliche Empfänger.

Die Überlebensraten nach Empfängergeschlecht sind in Tabellen 8A-C, Seite 54 ff. zusammengefasst.

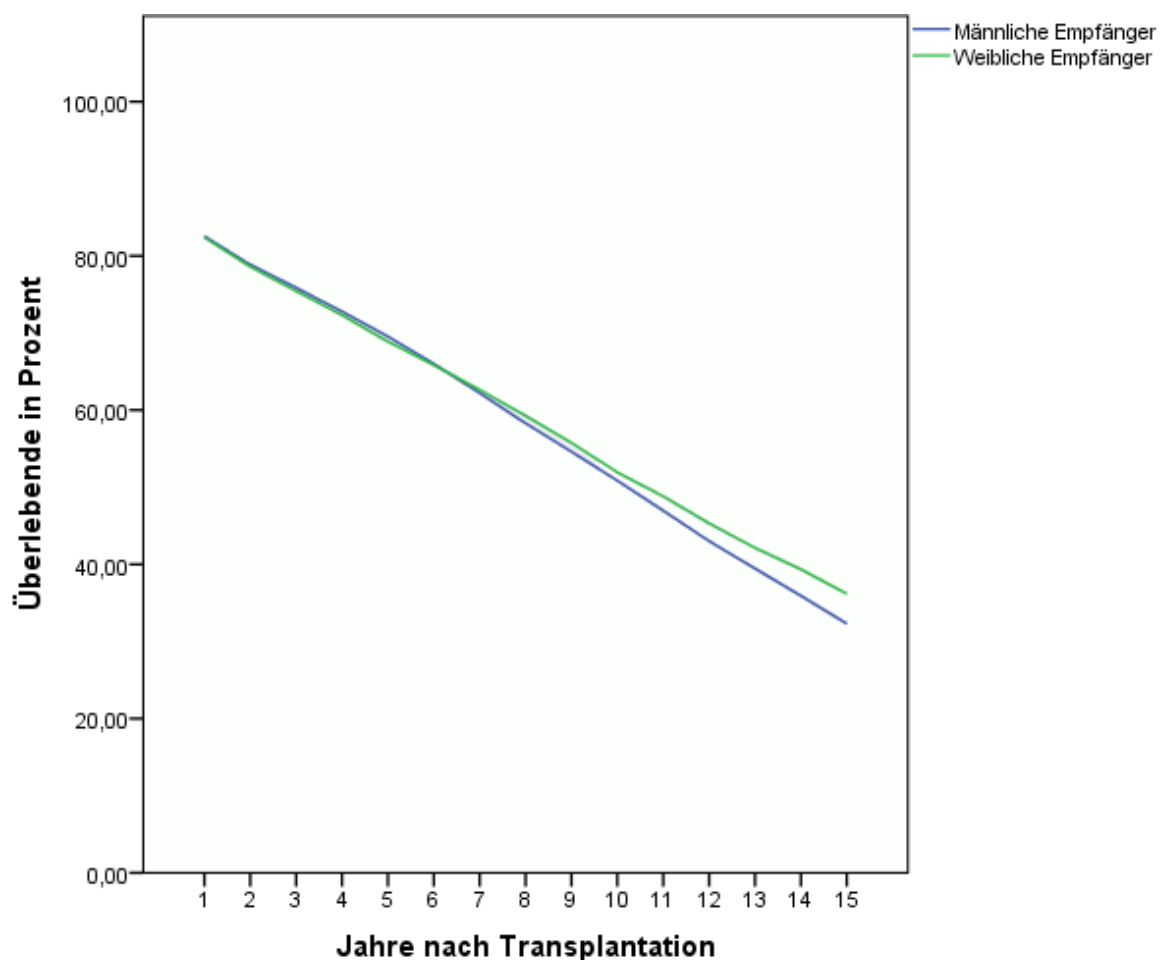


Abb.6: Vergleich der Überlebenszeiten nach Empfängergeschlecht

Im Langzeitverlauf zeigte sich eine bessere Prognose für weibliche Empfänger.

3.2.3 Überlebensraten nach Spendergeschlecht zu definierten Zeitpunkten

Überlebensraten in der Gesamtstichprobe.

Ein Jahr. Männliche Spenderorgane erzielten im ersten Jahr mit 83,63% höhere Überlebensraten als weibliche (80,00%).

Fünf Jahre. Es bestand weiterhin ein Überlebensvorteil durch männliche Transplantate mit 70,50% vs. 66,94% Überlebenden.

Zehn Jahre. Im weiteren Verlauf näherten sich die Überlebenskurven weiter an. Zehn Jahre nach Transplantation lebten noch 51,95% der Patienten mit männlichen und 49,08% der Patienten mit weiblichen Transplantaten.

Fünfzehn Jahre. Dieser Trend setzte sich auch in Jahr 15 nach Transplantation fort, mit 33,49% Überlebenden mit männlichen Spenderorganen gegenüber 31,97% mit weiblichen Transplantaten.

Die größte Differenz zwischen den Überlebenskurven zeigte sich in den Jahren 1 und 4 nach Transplantation mit jeweils 3,63% höheren Überlebensraten für Patienten mit männlichen Transplantaten ($p < 0.0001$).

Das mediane Überleben lag bei zehn Jahren für Patienten mit weiblichen und bei elf Jahren für Patienten mit männlichen Transplantaten.

Überlebensraten korrigiert für die 30- Tages- Mortalität.

Nach Ausschluss der 30 -Tages- Mortalität zeigte sich eine deutlich verringerte Überlegenheit der männlichen Spenderorgane.

Ein Jahr. Für Patienten mit männlichen Spenderorganen wurden Überlebensraten von 90,71% erfasst, gegenüber 89,58% für solche mit weiblichem Spender.

Fünf Jahre. Weibliche Spender erreichten höhere Überlebensraten mit 76,47% gegenüber 74,95%.

Zehn Jahre. Unter Patienten mit männlichen Organen waren noch 56,34% am Leben, unter solchen mit weiblichen Organen noch 54,96%.

Fünfzehn Jahre. In der Gruppe mit männlichen Spenderorganen wurden 36,33% Überlebende dokumentiert, gegenüber 35,80% in der Gruppe mit weiblichen.

Die größte Differenz zwischen den Überlebensraten war in Jahr 9 nach Transplantation zu sehen, mit 1,53% mehr Überlebenden in der Patientengruppe mit männlichem Spender ($p = 0.00277$).

Das mediane Überleben nach Ausschluss der 30 -Tages- Mortalität lag für beide Gruppen bei zwölf Jahren.

Überlebensraten korrigiert für die 1- Jahres- Mortalität.

Nach Ausschluss der 1 -Jahres- Mortalität war eine weitere Annäherung der Überlebenskurven zu beobachten, die Überlebensunterschiede lagen dabei immer unter einem Prozent.

Zwei Jahre. Die Überlebensraten in der Gruppe mit weiblichen Transplantaten lagen bei 95,60% gegenüber 95,44% in der Gruppe mit männlichen.

Fünf Jahre. Unter den Patienten mit männlichen Spenderorganen wurden 84,27% Überlebende erfasst, gegenüber 83,65% unter Patienten mit weiblichen.

Zehn Jahre. In der Gruppe mit männlichen Transplantaten waren zu diesem Zeitpunkt noch 62,09% der Patienten am Leben, gegenüber 61,34% in der Gruppe mit weiblichen.

Fünfzehn Jahre. Es konnten Überlebensraten von 40,04% unter den Patienten mit männlichen Spenderorganen beobachtet werden, gegenüber 39,95% unter Patienten mit weiblichen.

Die größte Differenz zwischen den Überlebenskurven lag in Jahr 9 nach Transplantation mit 0,86% mehr Überlebenden mit männlichen Transplantaten ($p=0.3319$).

Das mediane Überleben nach Ausschluss der 1- Jahres- Mortalität lag für beide Gruppen bei dreizehn Jahren.

Die Daten zum Vergleich der Überlebenszeiten zwischen Patienten mit männlichen und solchen mit weiblichen Transplantaten sind in den Tabellen 9A-C, Seite 57 ff. zusammengefasst.

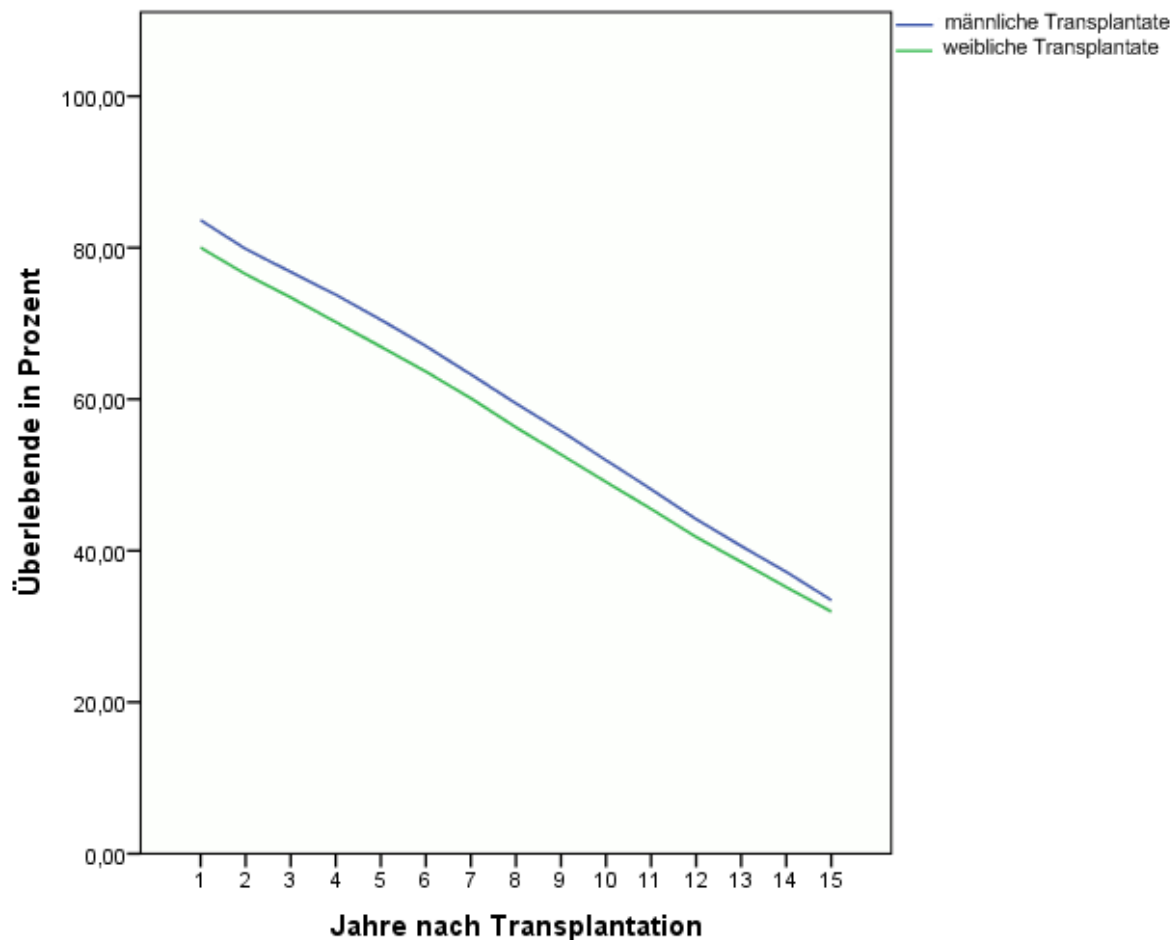


Abb.7: Vergleich der Überlebenszeiten nach Spendergeschlecht

In den ersten Jahren nach Transplantation zeichnete sich eine bessere Prognose für Patienten mit männlichen Spenderorganen ab.

3.2.4 Überlebensraten von gleich- und verschiedengeschlechtlichen Spender- und Empfängerkombinationen zu definierten Zeitpunkten.

Verglichen wurden die zusammengefassten Ergebnisse der M/m und W/w Gruppen mit den zusammengefassten Ergebnissen der M/w und W/m Gruppen.

Dabei erzielte die gleichgeschlechtliche Gruppe höhere Überlebensraten gegenüber der verschiedengeschlechtlichen Gruppe, über die gesamten fünfzehn Follow Up- Jahre und sowohl in der Gesamtstichprobe, als auch nach Ausschluss der Frühmortalität nach 30 Tagen und einem Jahr.

Überlebensraten in der Gesamtstichprobe.

Ein Jahr. Die gleichgeschlechtlich transplantierte Gruppe erzielte höhere Überlebensraten mit 83,46% vs. 80,24%.

Fünf Jahre. Gleichgeschlechtlich transplantierte Patienten erreichten Überlebensraten von 70,45%, gegenüber 66,88% unter verschiedengeschlechtlich transplantierten Patienten.

Zehn Jahre. Es zeigten sich weiterhin mehr Überlebende in der gleichgeschlechtlichen Gruppe (51,99% vs. 48,91%).

Fünfzehn Jahre. Die Überlebenskurven näherten sich langsam an, dennoch ist die gleichgeschlechtliche Transplantation mit 33,79% vs. 31,48% Überlebenden weiterhin prognostisch günstiger.

Die größte Differenz zwischen den Überlebenskurven bestand in Jahr 4 nach Transplantation mit 3,69 % mehr Überlebenden in der gleichgeschlechtlichen Gruppe ($p=0.0001$).

Das mediane Überleben lag in der gleichgeschlechtlichen Gruppe bei zehn, in der verschiedengeschlechtlichen Gruppe bei neun Jahren.

Überlebensraten korrigiert für die 30- Tages- Mortalität.

Nach Ausschluss der 30 -Tages- Mortalität verringerten sich die Unterschiede in den Überlebenskurven, dabei war weiterhin durchgehend die gleichgeschlechtliche Gruppe führend.

Ein Jahr. Die Überlebensraten in der gleichgeschlechtlich transplantierten Gruppe betrugen 90,72%, in der verschiedengeschlechtlichen 89,50%.

Fünf Jahre. In der gleichgeschlechtlichen Gruppe lebten zu diesem Zeitpunkt noch 76,58% der Patienten, in der verschiedengeschlechtlichen 74,61%.

Zehn Jahre. Unter den gleichgeschlechtlich Transplantierten wurden 56,51% Überlebende erfasst, gegenüber 54,56% unter den verschiedengeschlechtlich Transplantierten.

Fünfzehn Jahre. Die Überlebensraten in der gleichgeschlechtlichen Gruppe lagen bei 36,73%, gegenüber 35,13% in der verschiedengeschlechtlichen Gruppe.

Die größte Differenz zwischen den Überlebenskurven war in Jahr 14 nach Transplantation zu beobachten, mit 2,22 % mehr Überlebenden in der verschiedengeschlechtlichen Gruppe ($p=0.00116$).

Das mediane Überleben lag in beiden Gruppen bei elf Jahren.

Überlebensraten korrigiert für die 1- Jahres- Mortalität.

Nach Ausschluss der 1 –Jahres- Mortalität näherten sich die Überlebenskurven weiter an, die höheren Überlebensraten zeigten sich dabei weiterhin durchweg in der gleichgeschlechtlichen Gruppe.

Zwei Jahre. Die Überlebensraten in der gleichgeschlechtlichen Gruppe lagen bei 95,56%, in der verschiedengeschlechtlichen bei 95,32%.

Fünf Jahre. Zu diesem Zeitpunkt waren noch 84,39% der gleichgeschlechtlich - und 83,33% der verschiedengeschlechtlich transplantierten Patienten am Leben.

Zehn Jahre. In der Gruppe der gleichgeschlechtlich Transplantierten wurden 62,27% Überlebende erfasst, in der Gruppe der verschiedengeschlechtlich Transplantierten 60,95%.

Fünfzehn Jahre. Unter den gleichgeschlechtlich Transplantierten zeigten sich Überlebensraten von 40,47%, gegenüber 39,25% unter den verschiedengeschlechtlich Transplantierten.

Die größte Differenz zwischen den Überlebenskurven lag wieder in Jahr 14 nach Transplantation vor, mit 1,86 % mehr Überlebenden in der gleichgeschlechtlichen Gruppe ($p=0.00213$).

Das mediane Überleben lag für beide Gruppen bei dreizehn Jahren.

In der Gesamtauswertung nahm die Überlegenheit der gleichgeschlechtlichen Gruppe im Langzeitverlauf eher ab, nach Ausschluss der Frühmortalität von 30 Tagen und einem Jahr trat sie hingegen im Langzeitverlauf deutlicher hervor.

Daten zum Vergleich der Überlebenszeiten zwischen gleich- und verschiedengeschlechtlichen Kombinationen sind in den Tabellen 10A-C, Seite 60 ff. zusammengefasst.

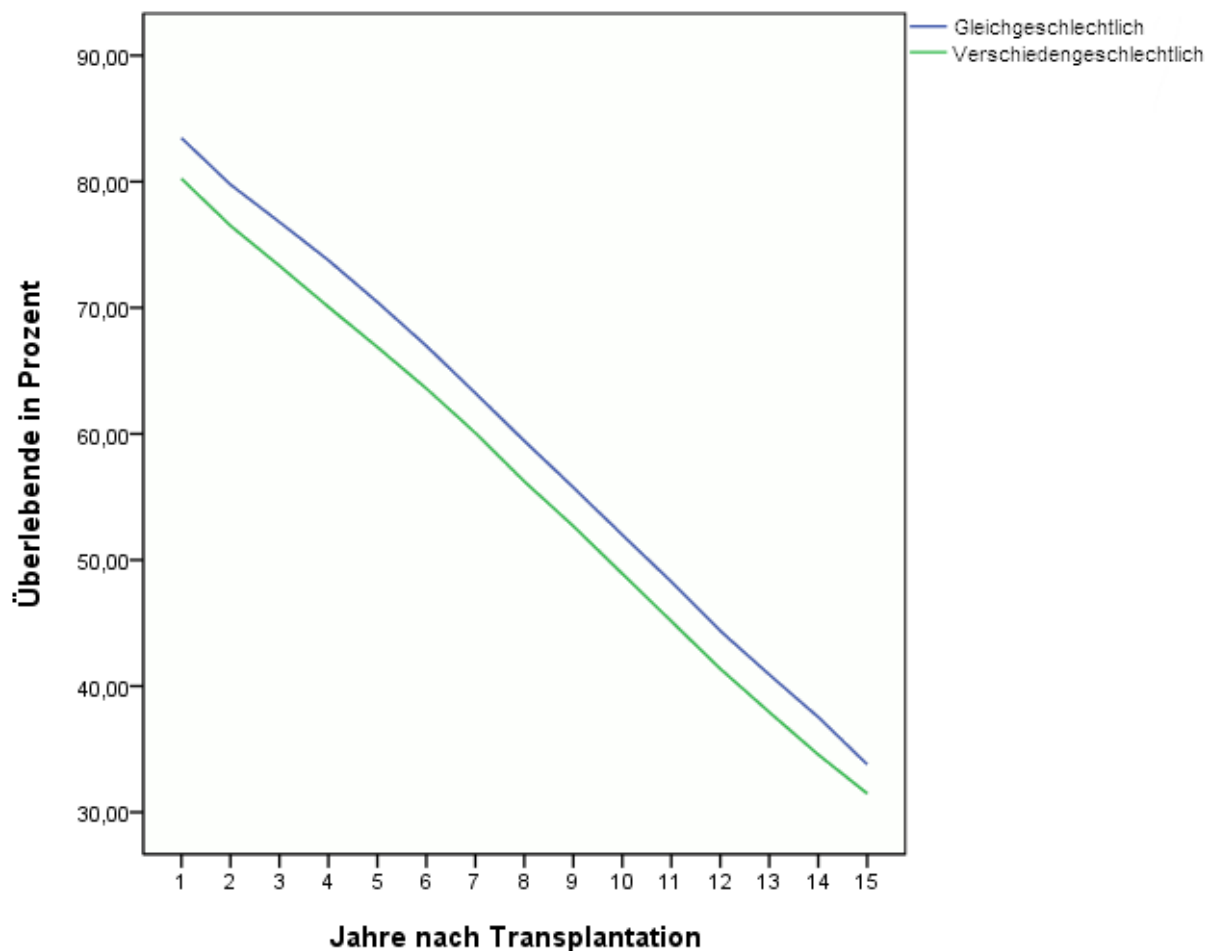


Abbildung 8: Vergleich der Überlebenszeiten von gleich- und verschiedengeschlechtlichen Spender- und Empfängerkombinationen

Die gleichgeschlechtliche Gruppe erzielte konstant bessere Überlebensraten.

3.2.5 Zusammenfassung

M/m- Kombinationen zeigten, vor allem in der Frühphase nach Transplantation, die prognostisch günstigsten Ergebnisse. Nach Ausschluss der 30- Tages- und 1- Jahres-Mortalität näherten sich die Ergebnisse dieser Kombination immer mehr denen der anderen Gruppen an.

Sowohl in der Gesamtauswertung als auch nach Ausschluss der Frühmortalität von 30 Tagen bzw. 1 Jahr blieb eine deutliche Überlegenheit der W/w- Überlebensraten im Langzeitverlauf bestehen.

Die ungünstigsten Ergebnisse lagen durchgehend in der M/w -Gruppe vor (vgl. Tabellen 7A-C, Seite 48 ff. sowie Abb.5).

Bezogen auf das Empfängerschlecht zeigten sich in den ersten Jahren nach Transplantation kaum Unterschiede in den Überlebensraten zwischen männlichen und weiblichen Empfängern, im Langzeitverlauf zeichneten sich höhere Überlebensraten für die weiblichen Empfänger ab.

Die größte Differenz zwischen den Überlebensraten lag in Jahr 15 nach Transplantation vor, nach Ausschluss der 1-Jahres-Mortalität mit 4,8% mehr Überlebenden unter den weiblichen Empfängern (vgl. Tabellen 8A-C, Seite 54 ff. sowie Abb. 6).

Männliche Spenderorgane waren den Weiblichen vor allem in der Frühphase nach Transplantation überlegen. In den Jahren 1 bis 4 nach Transplantation zeigten sich 3,63% mehr Überlebende als in der Patientengruppe, die weibliche Transplantate erhielt.

Nach Ausschluss der Frühmortalität waren nur noch geringe Unterschiede mehr nachzuweisen (vgl. Tabellen 9A-C, Seite 57ff sowie Abb.7).

Im Vergleich der gleich- und verschiedengeschlechtlichen Spender/Empfänger Kombinationen erzielte die gleichgeschlechtliche Gruppe durchweg höhere Überlebensraten: Dieser Unterschied zeigte sich vor allem in der Gesamtauswertung vor Ausschluss der Frühmortalität von 30 Tagen und einem Jahr mit maximal 3,69% mehr Überlebenden in der gleichgeschlechtlichen Gruppe (vgl. Tabellen 10A-C, Seite 60 ff. sowie Abb. 8).

Tabelle 7A: Überlebensraten nach Geschlechtergruppierung, Gesamtauswertung (Log Rank: $p < 0.0001$), Teil 1

Jahre nach Transplantation	M/m (N=40487)				M/w (N=13480)			
	Überlebende mit Follow Up	Überlebende Gesamt	Überlebende in %	95% Konfidenzintervall	Überlebende mit Follow Up	Überlebende Gesamt	Überlebende in %	95% Konfidenzintervall
1	31235	33912	83,74	[83,38;84,11]	9779	10642	78,95	[78,24;79,65]
2	27958	32402	80,01	[79,61;80,42]	8804	10167	75,42	[74,67;76,17]
3	25045	31195	77,03	[76,60;77,45]	7949	9747	72,31	[71,53;73,10]
4	22264	29980	74,03	[73,58;74,49]	7112	9301	69,00	[68,18;69,82]
5	19420	28652	70,75	[70,27;71,23]	6277	8883	65,90	[65,04;66,76]
6	16940	27206	67,18	[66,68;67,69]	5482	8424	62,49	[61,60;63,38]
7	14569	25655	63,35	[62,81;63,88]	4735	7930	58,83	[57,90;59,76]
8	12381	24088	59,48	[58,91;60,04]	4034	7380	54,75	[53,78;55,72]
9	10435	22589	55,78	[55,19;56,37]	3402	6896	51,16	[50,16;52,17]
10	8769	21046	51,97	[51,36;52,58]	2851	6407	47,53	[46,50;48,57]
11	7251	19475	48,09	[47,46;48,73]	2364	5880	43,62	[42,55;44,69]
12	5869	17859	44,10	[43,43;44,76]	1893	5364	39,79	[38,69;40,90]
13	4684	16409	40,52	[39,83;41,21]	1488	4900	36,35	[35,22;37,49]
14	3690	14992	37,02	[36,30;37,73]	1142	4416	32,76	[31,59;33,94]
15	2787	13441	33,19	[32,45;33,94]	852	3994	29,63	[28,42;30,84]

Zu Tabelle 7A: Die größten Unterschiede zeigten sich im Langzeitüberleben, mit den besten Ergebnissen in der W/w- Gruppe.

Die größte Differenz zwischen zwei Überlebenskurven lag in Jahr 14 nach Transplantation vor, mit 7,64 % mehr Überlebenden in der W/w Gruppe gegenüber der M/w- Gruppe.

Der M/m -Gruppe war die W/w Gruppe mit 3,86 % mehr Überlebenden in Jahr 15 überlegen.

* Die W/m -Gruppe zeigte mit steigender Tendenz höhere Überlebensraten als die M/w- Gruppe, mit 5,74% mehr Überlebenden in Jahr 15.

Tabelle 7A: Überlebensraten nach Geschlechtergruppierung, Gesamtauswertung (Log Rank: $p < 0.0001$), Teil 2

Jahre nach Transplantation	W/m (N=6436)				W/w (N=7420)			
	Überlebende mit Follow Up	Überlebende Gesamt	Überlebende in %	95% Konfidenzintervall	Überlebende mit Follow Up	Überlebende Gesamt	Überlebende in %	95% Konfidenzintervall
1	4988	5338	82,94	[82,00;83,89]	5522	6078	81,92	[81,02;82,82]
2	4429	5070	78,78	[77,75;79,82]	4902	5822	78,47	[77,50;79,45]
3	3926	4854	75,42	[74,32;76,52]	4340	5598	75,45	[74,42;76,48]
4	3511	4655	72,32	[71,16;73,48]	3836	5367	72,33	[71,24;73,42]
5	3081	4437	68,94	[67,72;70,16]	3300	5107	68,83	[67,68;69,99]
6	2707	4242	65,91	[64,64;67,19]	2900	4882	65,80	[64,59;67,01]
7	2371	4035	62,69	[61,36;64,02]	2493	4643	62,57	[61,30;63,83]
8	2025	3819	59,34	[57,95;60,73]	2120	4394	59,22	[57,89;60,55]
9	1728	3598	55,91	[54,46;57,35]	1765	4126	55,61	[54,21;57,00]
10	1416	3333	51,79	[50,27;53,31]	1448	3864	52,08	[50,62;53,54]
11	1178	3111	48,34	[46,76;49,92]	1194	3658	49,30	[47,78;50,82]
12	962	2876	44,68	[43,03;46,32]	949	3409	45,95	[44,36;47,55]
13	767	2655	41,25	[39,55;42,96]	732	3194	43,04	[41,37;44,70]
14	610	2469	38,37	[36,61;40,14]	586	2998	40,40	[38,65;42,15]
15	458	2276	35,37	[33,52;37,21]	460	2749	37,05	[35,19;38,90]

Zu Tabelle 7A (Fortsetzung): Die besseren Kurzzeitergebnisse erreichte die M/m Gruppe, vor allem gegenüber der M/w- Gruppe, die durchweg die niedrigsten Überlebensraten erzielte (größte Differenz in Jahr 4 mit 5,03% mehr Überlebenden in M/m).

* „Überlebende mit Follow Up“ schließt nur Patienten mit ein, die einem vollständigen Follow Up zugeführt werden konnten. Die Prozentangaben beziehen sich auf alle Überlebenden zum jeweiligen Zeitpunkt, auch die mit teilweise unvollständigem Follow Up.

Tabelle 7B: Überlebensraten nach Geschlechtergruppierung, korrigiert für die 30-Tages-Mortalität (Log Rank: $p < 0.0001$), Teil 1

Jahre nach Transplantation	M/m (N=36698)				M/w (N=11680)			
	Überlebende mit Follow Up	Überlebende Gesamt	Überlebende in %	95% Konfidenzintervall	Überlebende mit Follow Up	Überlebende Gesamt	Überlebende in %	95% Konfidenzintervall
1	31235	33303	90,75	[90,45;91,05]	9779	10398	89,02	[88,44;89,61]
2	27958	31821	86,71	[86,35;87,07]	8804	9934	85,05	[84,38;85,72]
3	25045	30632	83,47	[83,07;83,87]	7949	9525	81,55	[80,81;82,28]
4	22264	29443	80,23	[79,79;80,66]	7112	9088	77,81	[77,01;78,61]
5	19420	28136	76,67	[76,20;77,14]	6277	8679	74,31	[73,45;75,17]
6	16940	26716	72,80	[72,29;73,31]	5482	8231	70,47	[69,55;71,38]
7	14569	25193	68,65	[68,10;69,19]	4735	7749	66,34	[65,37;67,31]
8	12381	23652	64,45	[63,87;65,03]	4034	7211	61,74	[60,71;62,77]
9	10435	22184	60,45	[59,83;61,06]	3402	6739	57,70	[56,62;58,77]
10	8769	20668	56,32	[55,67;56,96]	2851	6260	53,60	[52,48;54,73]
11	7251	19127	52,12	[51,44;52,79]	2364	5744	49,18	[48,01;50,35]
12	5869	17538	47,79	[47,08;48,49]	1893	5241	44,87	[43,66;46,09]
13	4684	16110	43,90	[43,17;44,64]	1488	4789	41,00	[39,74;42,25]
14	3690	14720	40,11	[39,35;40,88]	1142	4316	36,95	[35,64;38,25]
15	2787	13200	35,97	[35,17;36,77]	852	3902	33,41	[32,06;34,76]

Zu Tabelle 7B: Die schlechtesten Ergebnisse zeigten sich weiterhin durchgehend in der M/w Gruppe, die besten Kurzzeitergebnisse weiterhin in der M/m -Gruppe, allerdings war sie den anderen Gruppen weniger stark überlegen als in der Gesamtauswertung (vgl. Jahr 5 nach Transplantation: 2,36% mehr Überlebende als in M/w, 1,47% höhere Raten als in W/m, 0,58% höhere Raten als in W/w).

Tabelle 7B: Überlebensraten nach Geschlechtergruppierung, korrigiert für die 30-Tages-Mortalität (Log Rank: $p < 0.0001$), Teil 2

Jahre nach Transplantation	W/m (N=5802)				W/w (N=6572)			
	Überlebende mit Follow Up	Überlebende Gesamt	Überlebende in %	95% Konfidenzintervall	Überlebende mit Follow Up	Überlebende Gesamt	Überlebende in %	95% Konfidenzintervall
1	4988	5249	90,47	[89,69;91,25]	5522	5952	90,56	[89,83;91,30]
2	4429	4986	85,93	[85,00;86,87]	4902	5701	86,75	[85,89;87,61]
3	3926	4773	82,26	[81,23;83,30]	4340	5482	83,41	[82,45;84,37]
4	3511	4577	78,88	[77,76;80,00]	3836	5255	79,96	[78,91;81,01]
5	3081	4363	75,20	[73,99;76,41]	3300	5001	76,09	[74,95;77,24]
6	2707	4172	71,90	[70,61;73,18]	2900	4780	72,74	[71,52;73,97]
7	2371	3967	68,38	[67,02;69,74]	2493	4546	69,17	[67,86;70,47]
8	2025	3756	64,73	[63,29;66,17]	2120	4303	65,47	[64,08;66,85]
9	1728	3538	60,98	[59,46;62,50]	1765	4040	61,48	[60,00;62,95]
10	1416	3278	56,49	[54,88;58,09]	1448	3784	57,58	[56,02;59,14]
11	1178	3059	52,73	[51,05;54,41]	1194	3582	54,50	[52,87;56,14]
12	962	2827	48,73	[46,97;50,49]	949	3339	50,80	[49,08;52,53]
13	767	2611	45,00	[43,16;46,83]	732	3127	47,58	[45,76;49,39]
14	610	2429	41,86	[39,96;43,76]	586	2935	44,66	[42,75;46,57]
15	458	2238	38,58	[36,59;40,56]	460	2691	40,95	[38,92;42,99]

Zu Tabelle 7B (Fortsetzung): Bestehen blieb die Überlegenheit der W/w- Gruppe im Langzeitverlauf: In Jahr 14 nach Transplantation gab es in W/w 7,71 % mehr Überlebende als in M/w, 2,80% mehr Überlebende als in W/m und 4,55% mehr Überlebende als in M/m)

Tabelle 7C: Überlebensraten nach Geschlechtergruppierung, korrigiert für die 1-Jahres-Mortalität (Log Rank: $p < 0.0001$), Teil 1

Jahre nach Transplantation	M/m (N=31349)				M/w (N=9808)			
	Überlebende mit Follow Up	Überlebende Gesamt	Überlebende in %	95% Konfidenzintervall	Überlebende mit Follow Up	Überlebende Gesamt	Überlebende in %	95% Konfidenzintervall
1	31235	31340	99,97	[99,95;100,00]	9779	9806	99,98	[99,93;100,00]
2	27958	29945	95,52	[95,28;95,76]	8804	9368	95,51	[95,08;95,94]
3	25045	28825	91,95	[91,64;92,27]	7949	8982	91,58	[91,00;92,16]
4	22264	27706	88,38	[88,00;88,76]	7112	8570	87,38	[86,68;88,08]
5	19420	26477	84,46	[84,02;84,90]	6277	8186	83,46	[82,66;84,25]
6	16940	25142	80,20	[79,71;80,70]	5482	7762	79,14	[78,25;80,03]
7	14569	23709	75,63	[75,08;76,17]	4735	7308	74,51	[73,53;75,49]
8	12381	22258	71,00	[70,41;71,60]	4034	6801	69,34	[68,27;70,41]
9	10435	20875	66,59	[65,95;67,23]	3402	6356	64,80	[63,66;65,93]
10	8769	19449	62,04	[61,36;62,72]	2851	5904	60,20	[59,00;61,40]
11	7251	18001	57,42	[56,69;58,14]	2364	5418	55,24	[53,97;56,50]
12	5869	16502	52,64	[51,88;53,41]	1893	4943	50,40	[49,07;51,72]
13	4684	15164	48,37	[47,57;49,16]	1488	4516	46,04	[44,66;47,42]
14	3690	13853	44,19	[43,36;45,02]	1142	4069	41,49	[40,05;42,93]
15	2787	12424	39,63	[38,76;40,50]	852	3681	37,53	[36,03;39,02]

Zu Tabelle 7C: In den ersten Jahren näherten sich Überlebenskurven weiter an, Unterschiede zeigten sich vor allem im Langzeitverlauf:

Die schlechtesten Ergebnisse lagen erneut in der M/w- Gruppe vor.

Die besten Ergebnisse erzielte weiterhin die W/w- Gruppe, mit maximal 7,81% mehr Überlebenden als in der M/w, 5,11% mehr als in der M/m und 3,05 % mehr als in der W/m Gruppe in Jahr 14 nach Transplantation.

Tabelle 7C: Überlebensraten nach Geschlechtergruppierung, korrigiert für die 1-Jahres-Mortalität (Log Rank: $p < 0.0001$), Teil 2

Jahre nach Transplantation	W/m (N=5006)				W/w (N=5550)			
	Überlebende mit Follow Up	Überlebende Gesamt	Überlebende in %	95% Konfidenzintervall	Überlebende mit Follow Up	Überlebende Gesamt	Überlebende in %	95% Konfidenzintervall
1	4988	5004	99,96	[99,87;100,00]	5522	5548	99,96	[99,88;100,00]
2	4429	4753	94,94	[94,30;95,59]	4902	5315	95,76	[95,19;96,32]
3	3926	4550	90,89	[90,04;91,74]	4340	5110	92,07	[91,31;92,83]
4	3511	4363	87,15	[86,15;88,15]	3836	4898	88,26	[87,33;89,18]
5	3081	4159	83,08	[81,94;84,23]	3300	4661	83,99	[82,92;85,07]
6	2707	3977	79,44	[78,18;80,69]	2900	4456	80,29	[79,10;81,49]
7	2371	3782	75,55	[74,19;76,92]	2493	4237	76,35	[75,03;77,66]
8	2025	3580	71,52	[70,04;72,99]	2120	4010	72,26	[70,84;73,69]
9	1728	3373	67,37	[65,79;68,96]	1765	3766	67,86	[66,32;69,40]
10	1416	3124	62,41	[60,71;64,11]	1448	3527	63,55	[61,90;65,20]
11	1178	2916	58,26	[56,47;60,05]	1194	3339	60,16	[58,42;61,90]
12	962	2695	53,84	[51,95;55,74]	949	3112	56,08	[54,22;57,93]
13	767	2489	49,72	[47,73;51,70]	732	2914	52,51	[50,55;54,48]
14	610	2315	46,25	[44,18;48,31]	586	2736	49,30	[47,22;51,37]
15	458	2134	42,62	[40,45;44,79]	460	2509	45,21	[42,98;47,43]

Zu Tabelle 7C (Fortsetzung): Auch die W/m -Gruppe war den Gruppen mit männlichen Empfängern im Langzeitüberleben überlegen, mit 5,09% mehr Überlebenden als in M/w und 2,99% mehr als in M/m in Jahr 15 nach Transplantation.

Tabelle 8A: Überlebensraten nach Empfänger-geschlecht, Gesamtauswertung
(Log Rank: p=0.0101)

Jahre nach Trans- plantation	Männlicher Empfänger (N=53977)				Weiblicher Empfänger (N=13856)			
	Über- lebende mit Follow Up	Über- lebende Gesamt	Über- lebende in %	95% Konfidenz- intervall	Über- lebende mit Follow Up	Über- lebende Gesamt	Über- lebende in %	95% Konfidenz- intervall
1	41014	44558	82,55	[82,22;82,88],	10510	11417	82,4	[81,75;83,05]
2	36762	42572	78,87	[78,52;79,23]	9331	10892	78,61	[77,91;79,32]
3	32994	40942	75,85	[75,48;76,23]	8266	10452	75,43	[74,68;76,18]
4	29376	39284	72,78	[72,38;73,17]	7347	10021	72,32	[71,52;73,11]
5	25697	37536	69,54	[69,12;69,96]	6381	9544	68,88	[68,04;69,72]
6	22422	35630	66,01	[65,57;66,45]	5607	9124	65,85	[64,97;66,72]
7	19304	33584	62,22	[61,76;62,68]	4864	8677	62,62	[61,71;63,54]
8	16415	31463	58,29	[57,80;58,78]	4145	8212	59,27	[58,32;60,23]
9	13837	29482	54,62	[54,11;55,13]	3493	7725	55,75	[54,75;56,75]
10	11620	27447	50,85	[50,32;51,38]	2864	7195	51,93	[50,88;52,98]
11	9615	25348	46,96	[46,41;47,51]	2372	6764	48,82	[47,72;49,91]
12	7762	23216	43,01	[42,44;43,58]	1911	6278	45,31	[44,17;46,45]
13	6172	21299	39,46	[38,87;40,05]	1499	5838	42,13	[40,93;43,32]
14	4832	19394	35,93	[35,32;36,55]	1196	5454	39,36	[38,12;40,60]
15	3639	17429	32,29	[31,65;32,92]	918	5013	36,18	[34,88;37,49]

***Zu Tabelle 8A:** Bis Jahr 8 nach Transplantation waren nur minimale Unterschiede in den Überlebensraten zu beobachten, bis auf eine Ausnahme stets zugunsten der männlichen Empfänger. Ab Jahr 9 waren, mit steigender Tendenz, die Überlebensraten der weiblichen Empfänger überlegen, zunächst nur mit 1,13% und schließlich mit 3,89% in Jahr 15.*

Tabelle 8B: Überlebensraten nach Empfänger-geschlecht, korrigiert für die 30- Tages- Mortalität (Log Rank: $p < 0.00036$)

Jahre nach Transplantation	Männlicher Empfänger (N=48378)				Weiblicher Empfänger (N=12374)			
	Überlebende mit Follow Up	Überlebende Gesamt	Überlebende in %	95% Konfidenzintervall	Überlebende mit Follow Up	Überlebende Gesamt	Überlebende in %	95% Konfidenzintervall
1	41014	43700	90,33	[90;06;90,60]	10510	11201	90,52	[89,99;91,05]
2	36762	41755	86,31	[85;99;86,62]	9331	10686	86,36	[85,73;86,99]
3	32994	40154	83,00	[82;65;83,35]	8266	10254	82,87	[82,17;83,57]
4	29376	38528	79,64	[79,26;80,02]	7347	9831	79,45	[78,68;80,21]
5	25697	36811	76,09	[75,68;76,51]	6381	9363	75,67	[74,84;76,50]
6	22422	34943	72,23	[71,79;72,68]	5607	8951	72,34	[71,46;73,23]
7	19304	32941	68,09	[67,61;68,56]	4864	8512	68,79	[67,85;69,73]
8	16415	30855	63,78	[63,28;64,29]	4145	8058	65,12	[64,12;66,11]
9	13837	28916	59,77	[59,24;60,30]	3493	7579	61,25	[60,19;62,30]
10	11620	26922	55,65	[55,09;56,21]	2864	7059	57,05	[55,93;58,17]
11	9615	24861	51,39	[50,80;51,98]	2372	6636	53,63	[52,46;54,80]
12	7762	22767	47,06	[46,45;47,67]	1911	6160	49,78	[48,55;51,01]
13	6172	20890	43,18	[42,54;43,81]	1499	5727	46,28	[44,99;47,57]
14	4832	19022	39,32	[38,66;39,98]	1196	5351	43,24	[41,89;44,59]
15	3639	17092	35,33	[34,64;36,02]	918	4919	39,75	[38,33;41,17]

***Zu Tabelle 8B:** Bis Jahr 8 nach Transplantation lagen die Unterschiede in den Überlebensraten unter einem Prozent, ab Jahr 9 nach Transplantation waren wiederum mit steigender Tendenz die Überlebensraten der weiblichen Empfänger überlegen. Die größte Differenz zeigte sich in Jahr 15 mit 4,42% zugunsten der weiblichen Empfänger.*

Tabelle 8C: Überlebensraten nach Empfänger-geschlecht korrigiert für die 1-Jahres-Mortalität (Log Rank: p = 0.00021)

Jahre nach Transplantation	Männlicher Empfänger (N=41157)				Weiblicher Empfänger (N=10556)			
	Überlebende mit Follow Up	Überlebende Gesamt	Überlebende in %	95% Konfidenzintervall	Überlebende mit Follow Up	Überlebende Gesamt	Überlebende in %	95% Konfidenzintervall
1	41014	41149	99,98	[99,96;99,99]	10510	10552	99,96	[99,91;100,00]
2	36762	39313	95,52	[95,31;95,73]	9331	10067	95,37	[94,95;95,79]
3	32994	37807	91,86	[91,59;92,14]	8266	9660	91,51	[90,94;92,07]
4	29376	36276	88,14	[87,81;88,47]	7347	9261	87,73	[87,06;88,41]
5	25697	34662	84,22	[83,83;84,60]	6381	8821	83,56	[82,78;84,34]
6	22422	32901	79,94	[79,51;80,38]	5607	8433	79,89	[79,03;80,75]
7	19304	31012	75,35	[74,88;75,83]	4864	8019	75,97	[75,03;76,91]
8	16415	29053	70,59	[70,07;71,11]	4145	7591	71,91	[70,89;72,93]
9	13837	27225	66,15	[65,59;66,71]	3493	7139	67,63	[66,53;68,73]
10	11620	25349	61,59	[60,99;62,18]	2864	6650	63,00	[61,82;64,18]
11	9615	23410	56,88	[56,25;57,50]	2372	6251	59,22	[57,98;60,47]
12	7762	21435	52,08	[51,42;52,75]	1911	5803	54,97	[53,64;56,29]
13	6172	19669	47,79	[47,10;48,48]	1499	5395	51,11	[49,71;52,50]
14	4832	17912	43,52	[42,80;44,24]	1196	5040	47,75	[46,29;49,22]
15	3639	16092	39,10	[38,35;39,86]	918	4634	43,90	[42,34;45,45]

***Zu Tabelle 8C:** Bis Jahr 6 nach Transplantation lagen die Unterschiede in den Überlebensraten unter einem Prozent zugunsten der männlichen Empfänger. Ab Jahr 7 führten wiederum mit steigender Tendenz die Überlebensraten der weiblichen Empfänger. Die größte Differenz lag dabei in Jahr 15 nach Transplantation mit 4,80 % mehr Überlebenden in der Gruppe der weiblichen Empfänger.*

Tabelle 9A: Überlebensraten nach Spendergeschlecht, Gesamtauswertung
(Log Rank: $p < 0.0001$)

Jahre nach Trans- plantation	Männlicher Spender (N=46933)				Weiblicher Spender (N=20900)			
	Über- lebende mit Follow Up	Über- lebende Gesamt	Über- lebende in %	95% Konfidenz- intervall	Über- lebende mit Follow Up	Über- lebende Gesamt	Über- lebende in %	95% Konfidenz- intervall
1	36223	39250	83,63	[83,29;83,98]	15301	16720	80,00	[79,45;80,56]
2	32387	37471	79,84	[79,47;80,22]	13706	15989	76,50	[75,91;77,10]
3	28971	36045	76,80	[76,41;77,20]	12289	15347	73,43	[72,80;74,05]
4	25775	34637	73,80	[73,38;74,22]	10948	14666	70,17	[69,52;70,83]
5	22501	33088	70,50	[70,06;70,95]	9577	13990	66,94	[66,25;67,62]
6	19647	31450	67,01	[66,54;67,48]	8382	13303	63,65	[62,93;64,37]
7	16940	29690	63,26	[62,77;63,76]	7228	12567	60,13	[59,38;60,88]
8	14406	27906	59,46	[58,94;59,98]	6154	11765	56,29	[55,50;57,07]
9	12163	26189	55,80	[55,26;56,35]	5167	11012	52,69	[51,87;53,50]
10	10185	24382	51,95	[51,38;52,52]	4299	10258	49,08	[48,24;49,93]
11	8429	22589	48,13	[47,54;48,73]	3558	9512	45,51	[44,63;46,39]
12	6831	20735	44,18	[43,56;44,80]	2842	8740	41,82	[40,91;42,73]
13	5451	19064	40,62	[39,98;41,26]	2220	8051	38,52	[37,58;39,46]
14	4300	17464	37,21	[36,55;37,87]	1728	7355	35,19	[34,21;36,17]
15	3245	15718	33,49	[32,80;34,19]	1312	6682	31,97	[30,95;32,99]

Zu Tabelle 9A: In den ersten neun Jahren nach Transplantation waren männliche Spenderorgane mit im Schnitt 3,37% mehr Überlebenden überlegen. Die größte Differenz lag in Jahr 1 und 4 nach Transplantation vor, mit jeweils 3,63 %. Ab Jahr 5 nach Transplantation wurde die Differenz zwischen den Überlebensraten geringer, im Jahr 15 nach Transplantation waren es 1,52 % mehr Überlebende in der Gruppe mit männlichen Spenderorganen.

Tabelle 9B: Überleben nach Spendergeschlecht, korrigiert für die 30-Tages-Mortalität, (Log Rank: p=0.00277)

Jahre nach Transplantation	Männlicher Spender (N=42500)				Weiblicher Spender (N=18252)			
	Überlebende mit Follow Up	Überlebende Gesamt	Überlebende in %	95% Konfidenzintervall	Überlebende mit Follow Up	Überlebende Gesamt	Überlebende in %	95% Konfidenzintervall
1	36223	38552	90,71	[90,43;90,99]	15301	16350	89,58	[89,12;90,03]
2	32387	36805	86,60	[86,27;86,94]	13706	15635	85,66	[85,13;86,19]
3	28971	35403	83,30	[82,93;83,67]	12289	15005	82,21	[81,63;82,80]
4	25775	34017	80,04	[79,64;80,45]	10948	14341	78,57	[77,94;79,21]
5	22501	32500	76,47	[76,03;76,90]	9577	13680	74,95	[74,26;75,63]
6	19647	30889	72,68	[72,21;73,15]	8382	13008	71,27	[70,54;72,00]
7	16940	29159	68,61	[68,11;69,12]	7228	12289	67,33	[66,55;68,11]
8	14406	27408	64,49	[63,95;65,03]	6154	11502	63,02	[62,20;63,85]
9	12163	25721	60,52	[59,96;61,09]	5167	10767	58,99	[58,12;59,86]
10	10185	23945	56,34	[55,74;56,94]	4299	10031	54,96	[54,05;55,87]
11	8429	22189	52,21	[51,58;52,83]	3558	9301	50,96	[50,00;51,91]
12	6831	20366	47,92	[47,26;48,58]	2842	8546	46,82	[45,83;47,82]
13	5451	18726	44,06	[43,37;44,74]	2220	7872	43,13	[42,09;44,16]
14	4300	17153	40,36	[39,65;41,07]	1728	7191	39,40	[38,32;40,48]
15	3245	15440	36,33	[35,59;37,07]	1312	6534	35,80	[34,67;36,93]

Zu Tabelle 9B: Nach Ausschluss der Frühmortalität zeigten sich in den ersten Jahren nur noch Differenzen von unter 2% zwischen den Überlebensraten. Die größte Differenz war dabei in Jahr 9 nach Transplantation zu beobachten, mit 1,53% mehr Überlebenden in der Gruppe mit männlichen Spenderorganen. Ab Jahr 9 nach Transplantation näherten sich die Werte kontinuierlich an.

Tabelle 9C: Überleben nach Spendergeschlecht, korrigiert für die 1-Jahres-Mortalität (Log Rank: p=0.3319)

Jahre nach Transplantation	Männlicher Spender (N=36355)				Weiblicher Spender (N=15358)			
	Überlebende mit Follow Up	Überlebende Gesamt	Überlebende in %	95% Konfidenzintervall	Überlebende mit Follow Up	Überlebende Gesamt	Überlebende in %	95% Konfidenzintervall
1	36223	36344	99,97	[99,95;99,99]	15301	15353	99,97	[99,94;100,00]
2	32387	34697	95,44	[95,22;95,66]	13706	14682	95,60	[95,26;95,94]
3	28971	33378	91,81	[91,51;92,10]	12289	14091	91,75	[91,30;92,21]
4	25775	32069	88,21	[87,86;88,57]	10948	13467	87,69	[87,13;88,25]
5	22501	30636	84,27	[83,86;84,68]	9577	12847	83,65	[83,01;84,29]
6	19647	29120	80,10	[79,64;80,56]	8382	12216	79,54	[78,83;80,25]
7	16940	27492	75,62	[75,11;76,13]	7228	11540	75,14	[74,36;75,92]
8	14406	25841	71,08	[70,52;71,63]	6154	10803	70,34	[69,49;71,19]
9	12163	24249	66,70	[66,11;67,30]	5167	10112	65,84	[64,93;66,75]
10	10185	22573	62,09	[61,46;62,73]	4299	9421	61,34	[60,37;62,31]
11	8429	20919	57,54	[56,87;58,20]	3558	8734	56,87	[55,85;57,90]
12	6831	19199	52,81	[52,11;53,52]	2842	8026	52,26	[51,18;53,34]
13	5451	17654	48,56	[47,82;49,30]	2220	7392	48,13	[47,00;49,27]
14	4300	16171	44,48	[43,71;45,25]	1728	6753	43,97	[42,78;45,16]
15	3245	14557	40,04	[39,23;40,85]	1312	6136	39,95	[38,71;41,20]

Zu Tabelle 9C: Nach Ausschluss der 1-Jahres-Mortalität waren die Überlebensraten nahezu ausgeglichen. Die Differenz zwischen den beiden Gruppen lag immer unter einem Prozent, meist zugunsten der männlichen Spenderorgane.

Die größte Differenz zeigte sich in Jahr 9 nach Transplantation, mit 0,86% mehr Überlebenden in der Gruppe mit männlichen Spenderorganen.

Tabelle 10A: Überleben bezogen auf gleich- und verschiedengeschlechtliche Kombinationen, Gesamtauswertung (Log-Rank: $p < 0.0001$)

Jahre nach Transplantation	Gleichgeschlechtliche Kombinationen (N=43270)				Verschiedengeschlechtliche Kombinationen (N=17482)			
	Überlebende mit Follow Up	Überlebende Gesamt	Überlebende in %	95% Konfidenzintervall	Überlebende mit Follow Up	Überlebende Gesamt	Überlebende in %	95% Konfidenzintervall
1	36757	36113	83,46	[82,83; 84,09]	14767	14028	80,24	[79,42;81,07]
2	32860	34516	79,77	[79,09;80,46]	13233	13375	76,51	[75,62;77,40]
3	29385	33227	76,79	[76,06;77,52]	11875	12818	73,32	[72,38;74,26]
4	26100	31920	73,77	[73,00; 74,54]	10623	12250	70,07	[69,08;71,06]
5	22720	30484	70,45	[69,64; 71,27]	9358	11692	66,88	[65,84;67,92]
6	19840	28978	66,97	[66,12; 67,83]	8189	11119	63,60	[62,52;64,68]
7	17062	27360	63,23	[62,33;64,14]	7106	10503	60,08	[58,95;61,21]
8	14501	25720	59,44	[58,49;60,39]	6059	9830	56,23	[55,05;57,41]
9	12200	24123	55,75	[54,76;56,75]	5130	9211	52,69	[51,47;53,92]
10	10217	22496	51,99	[50,96; 53,03]	4267	8550	48,91	[47,64;50,19]
11	8445	20891	48,28	[47,21; 49,36]	3542	7893	45,15	[43,83;46,48]
12	6818	19208	44,39	[43,26; 45,52]	2855	7232	41,37	[40,00;42,75]
13	5416	17702	40,91	[39,73;42,09]	2255	6631	37,93	[36,52;39,35]
14	4276	16244	37,54	[36,31;38,78]	1752	6044	34,57	[33,11;36,04]
15	3247	14621	33,79	[32,49;35,09]	1310	5503	31,48	[29,95;33,01]

***Zu Tabelle 10A:** Die gleichgeschlechtliche Gruppe erzielte durchweg höhere Überlebensraten, mit der größten Differenz in Jahr 4 nach Transplantation mit 3,69% mehr Überlebenden. Im Langzeitverlauf verringerte sich die Überlegenheit der gleichgeschlechtlichen Gruppe bis Jahr 15 auf 2,30%.*

Tabelle 10B: Überleben bezogen auf gleich- und verschiedengeschlechtliche Kombinationen, korrigiert für die 30-Tages-Mortalität (Log Rank: p=0.00116)

Jahre nach Transplantation	Gleichgeschlechtliche Kombinationen (N=43270)				Verschiedengeschlechtliche Kombinationen (N=17482)			
	Überlebende mit Follow Up	Überlebende Gesamt	Überlebende in %	95% Konfidenzintervall	Überlebende mit Follow Up	Überlebende Gesamt	Überlebende in %	95% Konfidenzintervall
1	36757	39255	90,72	[90,21;91,24]	14767	15646	89,50	[88,82;90,18]
2	32860	37524	86,72	[86,11;87,33]	13233	14919	85,34	[84,54;86,14]
3	29385	36113	83,46	[82,78;84,14]	11875	14299	81,79	[80,91;82,68]
4	26100	34698	80,19	[79,45;80,94]	10623	13666	78,17	[77,21;79,13]
5	22720	33136	76,58	[75,78;77,39]	9358	13043	74,61	[73,58;75,65]
6	19840	31496	72,79	[71,93;73,66]	8189	12402	70,94	[69,84;72,05]
7	17062	29739	68,73	[67,80;69,66]	7106	11716	67,02	[65,86;68,19]
8	14501	27952	64,60	[63,62;65,59]	6059	10966	62,73	[61,50;63,97]
9	12200	26226	60,61	[59,56;61,66]	5130	10278	58,79	[57,49;60,09]
10	10217	24452	56,51	[55,41;57,62]	4267	9538	54,56	[53,20;55,93]
11	8445	22708	52,48	[51,33;53,64]	3542	8804	50,36	[48,94;51,79]
12	6818	20878	48,25	[47,04;49,47]	2855	8068	46,15	[44,67;47,64]
13	5416	19238	44,46	[43,19;45,74]	2255	7400	42,33	[40,78;43,88]
14	4276	17654	40,80	[39,47;42,14]	1752	6745	38,58	[36,98;40,19]
15	3247	15893	36,73	[35,32;38,15]	1310	6141	35,13	[33,46;36,80]

***Zu Tabelle 10B:** Die Überlebensraten näherten sich, im Vergleich zur Gesamtauswertung, an. Die gleichgeschlechtliche Gruppe erreichte dabei weiterhin die besseren Ergebnisse. Die Differenz zwischen den Gruppen nahm im Langzeitverlauf tendenziell zu, die höchste Überlegenheit der gleichgeschlechtlichen Gruppe zeigte sich dabei in Jahr 14 nach Transplantation mit 2,22% mehr Überlebenden als in der verschiedengeschlechtlichen Gruppe.*

Tabelle 10C: Überleben bezogen auf gleich- und verschiedengeschlechtliche Kombinationen, korrigiert für die 1-Jahres-Mortalität (Log Rank: p=0.00213)

Jahre nach Transplantation	Gleichgeschlechtliche Kombinationen (N= 36899)				Verschiedengeschlechtliche Kombinationen (N= 14814)			
	Überlebende mit Follow Up	Überlebende Gesamt	Überlebende in %	95% Konfidenzintervall	Überlebende mit Follow Up	Überlebende Gesamt	Überlebende in %	95% Konfidenzintervall
1	36757	36888	99,97	[99,92;100,02]	14767	14810	99,97	[99,90;100,04]
2	32860	35261	95,56	[95,16;95,97]	13233	14121	95,32	[94,79;95,86]
3	29385	33936	91,97	[91,44;92,51]	11875	13533	91,35	[90,64;92,07]
4	26100	32604	88,36	[87,71;89,02]	10623	12933	87,30	[86,45;88,15]
5	22720	31139	84,39	[83,64;85,15]	9358	12345	83,33	[82,36;84,30]
6	19840	29597	80,21	[79,37;81,05]	8189	11739	79,24	[78,17;80,32]
7	17062	27947	75,74	[74,81;76,68]	7106	11090	74,86	[73,69;76,03]
8	14501	26268	71,19	[70,19;72,20]	6059	10382	70,08	[68,81;71,36]
9	12200	24641	66,78	[65,69;67,87]	5130	9728	65,67	[64,31;67,03]
10	10217	22977	62,27	[61,11;63,44]	4267	9029	60,95	[59,50;62,40]
11	8445	21339	57,83	[56,60;59,07]	3542	8334	56,26	[54,73;57,79]
12	6818	19616	53,16	[51,85;54,47]	2855	7638	51,56	[49,95;53,17]
13	5416	18077	48,99	[47,61;50,37]	2255	7004	47,28	[45,60;48,97]
14	4276	16590	44,96	[43,51;46,42]	1752	6385	43,10	[41,35;44,86]
15	3247	14933	40,47	[38,92;42,02]	1310	5814	39,25	[37,42;41,09]

***Zu Tabelle 10C:** Erneut waren die günstigeren Ergebnisse durchgehend in der gleichgeschlechtlichen Gruppe zu beobachten, doch die Unterschiede zwischen den Überlebenskurven verringerten sich weiter. Die größte Differenz zeigte sich wieder in Jahr 14 nach Transplantation, mit 1,86% mehr Überlebenden in der gleichgeschlechtlichen Gruppe.*

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Fragestellung nach dem Einfluss von Spender- und Empfänger-geschlecht auf das Überleben nach Herztransplantation durch die vergleichende Analyse von Überlebenszeiten in einem internationalen Datenpool mit sehr großer Fallzahl zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden die Daten von 67 833 herztransplantierten Patienten, dem bis Dato mit Abstand größten Datensatz zu diesem Thema, aufgearbeitet. Diese Analyse bleibt auf die Überlebenszeiten beschränkt.

Viele Studien konnten bereits geschlechtsspezifische Überlebensunterschiede nachweisen. Nach wie vor umstritten bleibt, ob diese Unterschiede ausschließlich durch geschlechtstypische Ungleichheiten in kardiologischen Risikovariablen zu erklären sind.

Auf Grund von unterschiedlichen Forschungsansätzen und Studiendesigns, erschwert durch zum Teil verhältnismäßig kleine Stichproben, konnte noch kein übergreifender Konsens erreicht werden (vgl. Kapitel 1.2, Seite 18ff.).

4.1 Ergebnisse nach Geschlechtergruppierungen

Interpretation der Ergebnisse

Im Vergleich der einzelnen Untergruppen (M/m, M/w, W/m, W/w) waren, bedingt durch die Größe der Stichprobe, alle Unterschiede statistisch signifikant. Nicht alle der nachgewiesenen Unterschiede in den Überlebenskurven haben klinische Relevanz, jedoch verdienen zwei stringente Tendenzen besondere Aufmerksamkeit.

Erstens: Die Kombination M/w erzielte über alle fünfzehn Follow Up- Jahre und sowohl in der Gesamtauswertung als auch nach Ausschluss der 30- Tages- und 1- Jahres- Mortalität die schlechtesten Ergebnisse.

Zweitens: Die mit Abstand besten Langzeitergebnisse waren, sowohl in der Gesamtauswertung als auch nach Ausschluss der 30- Tages- und 1- Jahres- Mortalität in der W/w -Gruppe zu sehen.

Die größte Differenz zwischen diesen beiden Gruppen lag mit 7,81% mehr Überlebenden in der W/w -Gruppe vor, nach Ausschluss der 1 –Jahres- Mortalität im Jahr 14 nach Transplantation (7,76% in der Gesamtauswertung, 7,71% nach Ausschluss der 30- Tages- Mortalität, vgl. auch Seite 36ff. und Tabellen 7A-C, Seite 48 ff.).

Dabei stieg die Differenz mit den Follow Up- Jahren verhältnismäßig konstant an und es liegt nahe zu vermuten, dass sich diese Tendenz auch in den weiteren Jahren nach Transplantation fortsetzen würde.

Die M/w- Gruppe erzielte durchgehend deutlich schlechtere Ergebnisse als alle anderen Gruppen. Dabei war sie nicht nur der W/w- Gruppe mit den besten Langzeitergebnissen mit maximal 7,81% unterlegen, sondern auch der W/m -Gruppe mit maximal 5,74 % weniger Überlebenden (Jahr 15, Gesamtauswertung). Nach Ausschluss der 30 -Tages und 1- Mortalität verringerte sich der Überlebensunterschied dieser beiden Gruppen geringfügig, blieb aber größer als 5%. Der M/m- Gruppe waren Patienten der M/w- Gruppe vor allem in der Gesamtauswertung unterlegen, mit einer Höchstdifferenz von 5,03% (Jahr 4) und einer durchschnittlichen Differenz von 4,53% gemittelt über 15 Jahre Follow Up . Nach Korrektur über den Ausschluss der 30- Tages- und 1- Jahres- Mortalität war der Unterschied weniger gravierend, aber immer noch deutlich (vgl. Tabelle 7A-C, Seite 48ff.).

Patientinnen der W/w Gruppe erzielten im Langzeitverlauf die höchsten Überlebensraten unter allen vier Untergruppen, sowohl in der Gesamtauswertung als auch nach Ausschluss der 30-Tages und 1-Jahres-Mortalität (vgl. Tabellen 7A-C, Seite 48 ff.). Der größte Überlebensunterschied bestand dabei im Vergleich mit der M/w Gruppe (vgl. Seite 36ff. sowie Abb. 5). Im Vergleich mit der M/m Gruppe, die in den ersten Jahren bessere Ergebnisse erzielen konnte (vgl. Tabelle 7A-C, Seite 48ff. sowie Seite 36ff.), zeigte sich ebenfalls eine deutliche Überlegenheit im Langzeitüberleben, vor allem nach Ausschluss der Frühmortalität. Die maximalen Überlebensunterschiede waren dabei 3,86% (Jahr 15, Gesamtauswertung), 4,98% in (Jahr 15, nach Ausschluss der 30-Tages-Mortalität) und 5,58% (Jahr 15, nach Ausschluss der 1-Jahres-Mortalität), jeweils zu Gunsten von W/w. Leider kann auch in diesem Fall keine Aussage darüber getroffen werden, ob und in welcher Form sich diese Tendenz im weiteren Langzeitverlauf fortsetzt.

Auch wenn die Differenzen zwischen den Überlebenskurven von W/w und W/m weniger deutlich waren, als die zwischen W/w und den Untergruppen mit männlichen Empfängern, zeigten sich dennoch vor allem im Langzeitverlauf und nach Ausschluss der Frühmortalität Differenzen zu Gunsten der W/w Gruppe. Der maximale Überlebensunterschied im Langzeitverlauf zwischen diesen Gruppen betrug 3,05% zugunsten von W/w (Jahr 14, nach Ausschluss der 1-Jahres-Mortalität; vgl. Tabelle 7A-C, Seite 48ff).

Um mögliche Ursachen für die ungünstigen Ergebnisse der M/w - sowie für die guten Langzeitergebnisse der W/w-Gruppe aufzudecken, werden die Daten dieser beiden Gruppen

im Folgenden zunächst in Hinblick auf das demographische Risikoprofil mit den anderen Gruppen verglichen. Im Anschluss erfolgt eine vergleichende Analyse der Ergebnisse mit Beobachtungen aus vorangegangenen Studien.

Vergleichende Betrachtung des demographischen Risikoprofils der M/w Gruppe

Alter von Empfänger und Spender. Hierbei wies die M/w- Gruppe durchschnittlich sowohl die ältesten Empfänger (54 Jahre vs. 53 in M/m, 51 in W/w und 50 in W/m, $p < 0.0001$, vgl. Tabelle 5A, Seite 29), als auch die ältesten Spender auf (38 J. vs. 35J in W/w, 28 in M/m und 24 in W/m, $p < 0.0001$, vgl. Tabelle 5A, Seite 29).

Nierenfunktion. Der durchschnittliche Kreatininwert bei Transplantation war unter den Gruppen mit männlichen Empfängern gleich (1,3 mg/dl in M/m und M/w), aber höher als in den Gruppen mit weiblichen Empfängern W/w und W/m (beide 1,0 mg/dl) $p < 0.0001$.

Diagnose. Bezüglich der Diagnose gab es keinen relevanten Unterschied zwischen M/w und M/m, beide Gruppen mit weiblichen Empfängern wurden aber deutlich häufiger auf Grund der prognostisch günstigeren Kardiomyopathien transplantiert, während in M/w und M/m KHK im Vordergrund stand ($p < 0.0001$, siehe Tabelle 6A, Seite 32).

Diabetesprävalenz unter den Empfängern. In der M/w- Gruppe gab es mit 19,2% zwar etwas weniger Empfänger mit bekanntem Diabetes mellitus als in der M/m- Gruppe mit 22,1%, aber deutlich mehr als in den beiden Gruppen mit weiblichen Empfängern (W/w: 16,5%, W/m: 17,0%, vgl. Tabelle 6A, Seite 32, $p = 0.001$).

Diabetesprävalenz unter den Spendern. M/w Patienten erhielten im Vergleich häufiger Organe von Spendern mit bekanntem Diabetes Mellitus (2,7% vs. 2,1% in W/w, 1,8% in M/m und 1,4% in W/m, $p < 0.0001$). Eine Diabeteserkrankung des Spenders geht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer TVP einher^[12].

Todesursache des Spenders. In beiden Gruppen mit weiblichen Spendern lag meist ein Schlaganfall als Todesursache des Spenders vor (45,6% in M/w vs. 45,1% in W/w, 20,0% in M/m und 17,6% in W/m. $p < 0.0001$). Ein durch Schlaganfall verstorbener Spender bedeutet ein grenzwertig erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer TVP in den ersten acht Jahren nach Transplantation sowie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von postoperativem Nierenversagen^[12, 13].

In Hinblick auf die Risikofaktoren Ischämiezeit sowie BMI von Spender und Empfänger gab es keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen M/w und den übrigen Gruppierungen.

Zusammengefasst besteht also ein ungünstiges Risikoprofil für beide Gruppen mit männlichen Empfängern hinsichtlich Diabetesprävalenz unter den Empfängern, Kreatininwert bei Transplantation und Grunderkrankung. M/w und M/m zeigten im direkten Vergleich, abgesehen von der Todesursache des Spenders, keine relevanten Unterschiede in Hinblick auf demographisch erfasste, etablierte prognostische Faktoren. Die schlechteren Überlebensraten von M/w vs. M/m können also nicht rein demographisch erklärt werden.

Vergleich der M/w Daten mit Ergebnissen vorangegangener Studien

Eine weitere Aufschlüsselung der ISHLT Daten zur Prävalenz anderer geschlechtsspezifischer Risikofaktoren (vgl. Tabelle 2, Seite 11) war leider nicht möglich. Dennoch dürfen diese, als mögliche Ursachen für den Überlebensunterschied zwischen Gruppen mit männlichen und Gruppen weiblichen Empfängern, nicht unbeachtet bleiben. Besonderes zu beachten sind hierbei eine erhöhte Antigenität weiblicher Spenderorgane, geschlechtsspezifische Faktoren in der Prävalenz und Inzidenz von TVP sowie Undersizing.

Die erhöhte Antigenität weiblicher Spenderorgane, wie von Mehra et al. beschrieben^[40] sowie das vermehrte Auftreten von TVP in weiblichen Spenderorganen^[46] lassen schlechtere Ergebnisse in Gruppen mit weiblichem Spender (M/w, W/w) erwarten. Die vorliegenden Daten zeigen einen nachteiligen Effekt auf das Überleben jedoch nur in männlichen Empfängern weiblicher Transplantate, während die W/w Gruppe sehr gute Langzeitergebnisse erzielt. Gestützt wird diese Beobachtung durch eine 2008 durchgeführte Studie der Herzchirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Großhadern, die ein tendenziell vermindertes Auftreten von TVP in der W/w Gruppe nachweisen konnte^[65]. Auch Hiemann et al. konnten eine niedrigere TVP Prävalenz in Gruppen mit sowohl weiblichen Spendern als auch weiblichen Empfängern aufzeigen^[38]. Durch die Zusammenarbeit zwischen dem Universitätsklinikum Großhadern und der ISHLT ist dieser Datensatz (N=1000; 819 Männer, 181 Frauen) als eine Teilstichprobe der hier ausgewerteten ISHLT Daten anzusehen. Eine weitere und wesentlich größere Teilstichprobe des ISHLT Datensatzes wurde durch Khush et al. 2012 ausgewertet, der dabei ein verringertes TVP Risiko sowie ein erhöhtes Risiko für Transplantatversagen im frühzeitigen Verlauf von M/w vs. M/m nachweisen konnte^[48]. Diese Arbeiten würden somit eher gegen eine erhöhte TVP Prävalenz als Ursache für die schlechten Ergebnisse der M/w Gruppe sprechen. Daneben konnten frühere Studien ein deutlich erhöhtes Risiko für Endothelläsionen^[38], häufigere Abstoßungsepisoden^[47], häufigeres primäres Transplantatversagen in der Frühphase^[36] sowie eine höhere Mortalität^[35, 37] spezifisch für die M/w Gruppe nachweisen.

Auch Studien, die dem verringerten Überleben in der M/w Gruppe immunologische Prozesse oder Undersizing zu Grunde legen (vgl. Seite 18f.) können durch die vorliegenden Daten weder gestützt noch widerlegt werden. Rückblickend kann leider nicht festgestellt werden, in wie vielen Fällen von M/w transplantierten Patienten relevantes Undersizing vorlag. In einem Fall von Undersizing können die kleineren weiblichen Spenderorgane den männlichen Empfängerkreislauf nicht ausreichend versorgen. Das wiederum führt zu vermehrtem hämodynamischem Stress und in Folge zu Schäden am Spenderorgan^[39, 50-52, 71] (vgl. auch Seite 18). Verstärkt werden könnte dieser Effekt durch den zusätzlich gesteigerten Myozytenverlust, bedingt durch den Wegfall protektiver weiblicher Hormone^[41, 54]. Der erhöhte Verlust an Herzmuskelmasse könnte also, vor allem in Verbindung mit einem vorliegenden Undersizing, besonders schwere hämodynamische Konsequenzen zur Folge haben und mit verantwortlich für die schlechten Ergebnisse der M/w Gruppe sein.

Diese Einflüsse konnten in dem vorliegenden Datensatz leider nicht geprüft werden, da M/w Patienten jedoch, bei demographisch vergleichbarem Risikoprofil, deutlich schlechtere Ergebnisse zeigten als M/m Patienten, liegt es nahe, dass Undersizing, immunologische und hormonelle Vorgänge, wie in anderen Studien beschrieben, hier eine Rolle spielen.

Vergleichende Betrachtung des demographischen Risikoprofils der W/w Gruppe

Demographisch betrachtet hatten weibliche Empfänger insgesamt, und somit auch in der W/w Gruppe, bessere demographische Ausgangsbedingungen als M/w und M/m hinsichtlich Alter, BMI, Kreatininwert und Grunderkrankung. Zudem litten sie seltener an Diabetes (vgl. auch Tabelle 5A-B, Seite 29f. sowie Tabelle 6A-B, Seite 32f). Weitere Einzelheiten der demographischen Vorteile der Gesamtheit der weiblichen Empfänger sind in der Diskussion der Ergebnisse nach Empfänger-geschlecht, Seite 70ff. ausführlicher beschrieben. Die günstigere Ausgangssituation kann als Einflussfaktor auf den starken Überlebensunterschied zwischen W/w und M/w nicht ausgeschlossen werden.

Die einzige demographische Ungleichheit im direkten Vergleich von W/w und W/m bestand in der führenden Todesursache des Spenders. Verglichen mit der W/m Gruppe erhielten Patientinnen der W/w Gruppe mit 45,1% vs. 17,6% häufiger Organe von Spenderinnen, die an Schlaganfall verstarben und hatten damit ein erhöhtes Risiko, postoperatives Nierenversagen zu entwickeln sowie ein grenzwertig erhöhtes TVP Risiko^[12].

Abgesehen davon bestanden keine klinisch relevanten demographischen Unterschiede

zwischen W/w und W/m (vgl. Tabelle 5A, Seite 29 und Tabelle 6A, Seite 32). Der Überlebensunterschied zwischen W/w und W/m ist also demographisch nicht zu erklären.

Vergleich der W/w Daten mit Ergebnissen vorangegangener Studien.

Die ISHLT konnte in früheren Arbeiten ein deutlich verringertes TVP Risiko für beide Gruppen mit weiblichen Spendern (M/w und W/w) nachweisen, im Vergleich zu Gruppen mit männlichen Spendern^[13]. Positive Östrogeneffekte, sowohl gefäßprotektiv^[1, 38] als auch stimulierend auf die Immunantwort nach Trauma^[73, 74], könnten vor allem in der W/w Gruppe einen positiven Einfluss auf das Langzeitergebnis haben (vgl. Seite 17). Auch das lässt sich auf der Basis der vorliegenden Daten leider nicht näher untersuchen. Auf die möglichen Überlebensunterschiede zwischen jeweils beiden Gruppen mit männlichen und weiblichen Empfängern sowie zwischen jeweils beiden Gruppen mit männlichen und weiblichen Spendern wird in den Kapiteln 4.2 und 4.3 noch einmal ausführlicher eingegangen.

Die ISHLT Daten legten zudem nahe, dass das Outcome weiblicher Empfänger weniger vom Spendergeschlecht beeinflusst wird als das der männlichen Empfänger. Dabei zeigten sich größere Überlebensunterschiede zwischen M/m und M/w als zwischen W/w und W/m (vgl. Tabellen 7A-C, Seite 48ff. sowie Abb. 5). So erzielten die Überlebensraten zwischen M/m und M/w maximale Differenzen von 5,03% (Jahr 4, Gesamtauswertung), 3,16% (Jahr 14, nach Ausschluss der 30-Tages-Mortalität) und 2,70% (Jahr 14, nach Ausschluss der 1-Jahres-Mortalität). Das Spendergeschlecht zeigte damit, vor allem in der Frühphase vor Ausschluss der Frühmortalität, Auswirkungen auf die Gruppe der männlichen Empfänger (vgl. Tabellen 7A-C, Seite 48 ff. sowie Seite 36 ff.). In der Gruppe der weiblichen Empfänger zeigten sich zwischen Patientinnen mit weiblichem und solchen mit männlichem Spenderorgan maximale Überlebensunterschiede von 2,03% (Gesamtauswertung), 2,80% (nach Ausschluss der 30-Tages-Mortalität) und 3,05% (nach Ausschluss der 1-Jahres-Mortalität) jeweils in Jahr 14 nach Transplantation und zu Gunsten der weiblichen Transplantate. In dieser Gruppe überwog der negative Einfluss des gegengeschlechtlichen Transplantates also vor allem in der Langzeitprognose und nach Ausschluss der Frühmortalität (vgl. Tabellen 7A-C, Seite 48 ff. sowie Seite 36 ff.). Einflüsse von Mikrochimerismus und immunologischer Ausgangssituation können dabei nicht eindeutig geklärt werden und bleiben diskutabel. Die Prognose männlicher Empfänger wird deutlicher nachteilig und vor allem in der Frühphase von gegengeschlechtlichen Transplantaten beeinflusst. Diese Beobachtung wurde bereits in Publikationen von Csete et al.^[34], Eifert et

al.^[65] und Hiemann et al.^[38] beschrieben. Csete et al. bezogen sich dabei auf ein Kollektiv aus dem Datenregister der Collaborative Transplant Study (N=25432), in dem sich für Patienten der M/w Gruppe im Vergleich zu M/m Patienten ein reduziertes Überleben zeigte, nicht aber für W/m Patienten im Vergleich mit W/w^[34]. Auch in den Studien von Eifert et al. und Khush et al. zeigten sich, im Vergleich der Gruppen M/m und M/w, größere Überlebensunterschiede als im Vergleich der beiden Gruppen mit weiblichen Empfängern (W/w und W/m)^[48,65]. Die Gruppe von Khush et al., die für ihre Arbeit eine Teilstichprobe der hier ausgewerteten ISHLT Daten analysierte, konnte dabei zudem ein erhöhtes Risiko für Transplantatversagen von M/w im Vergleich zu M/m nachweisen, während sich zwischen den beiden Gruppen weiblicher Empfänger keine Unterschiede zeigten^[48].

Zusammenfassung und Relevanz

Die vorliegenden Daten bestätigen insgesamt viele vorangegangene Studien, die ein weibliches Spenderorgan in einem männlichen Patienten mit einem schlechteren Outcome in Verbindung gebracht haben^[34, 36, 38-41, 54, 65] (vgl. auch Seite 18 sowie Tabelle 3, Seite 20).

Auch wenn die vorliegenden Zahlen keinen Aufschluss über die Gründe des schlechteren Outcomes geben können, so zeigte sich doch, dass für die M/w Gruppe ein deutlich erhöhtes Risiko besteht, das nicht allein durch das demographische Risikoprofil erklärt werden kann und dem durch entsprechend vorausschauende Nachsorge begegnet werden sollte. M/w Transplantationen können auf Grund des Organmangels auch in der Zukunft nicht vermieden werden, dennoch sollte das Bewusstsein für das erhöhte Risiko in dieser Gruppe geschärft werden.

Bereits frühere Arbeiten konnten W/w Patienten mit einem günstigen Langzeitoutcome in Verbindung bringen^[38, 65]. Die hier untersuchten Daten des ISHLT Registers sowie Analysen durch Khush und Michel^[48, 49], stützen diese Aussage.

Eine spätere und geringere Beeinflussung des Outcomes weiblicher Empfänger durch das Spendergeschlecht, wie in früheren Studien beobachtet^[26,36, 65], kann durch die Daten des ISHLT Pools ebenfalls bestätigt werden.

Diese Unterschiede sind, in Anbetracht des Organmangels, klinisch nicht unmittelbar relevant. Dennoch wird der Überlebensvorteil der W/w Gruppe im Langzeitverlauf deutlich und verlangt weitere Ursachenforschung, da auch diese Beobachtung nicht demographisch erklärt werden kann. Durch weitere Klärung möglicher Ursachen (Größenanpassung, hormonelle und immunologische Prozesse) können eventuell protektive Faktoren dieser

Kombination offengelegt, und im Idealfall auch für andere Kombinationen nutzbar gemacht werden.

4.2 Ergebnisse nach Empfänger-geschlecht

Interpretation der Ergebnisse

Weibliche Empfänger hatten sowohl in der Gesamtauswertung ($p=0.0101$) als auch nach Ausschluss von 30-Tages ($p<0.00036$) und 1-Jahres-Mortalität ($p=0.00021$) die signifikant besseren Langzeitergebnisse. Auf Grund der enormen Stichprobengröße ist die statistische Relevanz allein jedoch nicht aussagekräftig. Der maximale Unterschied zwischen den Überlebenswahrscheinlichkeiten weiblicher und männlicher Empfängern zeigte sich nach Ausschluss der 1-Jahres-Mortalität in Jahr 15 nach Transplantation mit 4,80% mehr Überlebenden in der Gruppe der weiblichen Empfänger. Der Überlebensvorteil der weiblichen Empfänger stieg dabei bereits ab dem ersten Jahr nach Transplantation langsam aber stetig an, ab Jahr 10 nach Transplantation war ein sprunghafter Anstieg von 3,39% über fünf Jahre zu beobachten (vgl. Tabelle 8C, Seite 56). Leider kann keine Aussage darüber gemacht werden, ob diese Tendenz in den weiteren Jahren nach Transplantation weiter anhält und somit der Überlebensvorteil in den folgenden Jahren noch stärker auf Seiten der weiblichen Empfänger läge.

Vergleichende Betrachtung des demographischen Risikoprofils

Wie bereits auf Seite 67 angesprochen, haben weibliche Empfänger demographisch insgesamt die besseren Ausgangsbedingungen:

Alter des Empfängers. Weibliche Empfänger waren bei Transplantation im Durchschnitt 3 Jahre jünger (51 vs. 54 Jahre, $p<0.001$).

BMI. Der BMI der weiblichen Empfänger war im Durchschnitt niedriger als der der männlichen, mit $24,1 \text{ kg/m}^2$ vs. $25,5 \text{ kg/m}^2$ ($p<0.001$).

Nierenfunktion. Weibliche Empfänger hatten präoperativ niedrigere Kreatininwerte als männliche, mit $1,0 \text{ mg/dl}$ vs. $1,3 \text{ mg/dl}$ ($p<0.001$).

Diagnose. Weibliche Empfänger wurden in der Mehrzahl der Fälle wegen prognostisch günstigeren Grunderkrankungen transplantiert (vgl. Tabelle 5B Seite 30, und 6B Seite 33). Bei den weiblichen Empfängern war der am stärksten vertretene Transplantationsgrund die Kardiomyopathie, die mit einem besseren Outcome vergesellschaftet ist als die bei Männern führende KHK (vgl. Seite 9).

Diabetes. Weibliche Empfänger litten präoperativ seltener an bekanntem Diabetes, mit 18,1% vs. 21,2% ($p < 0.001$).

Todesursache des Spenders. Weibliche Empfänger erhielten häufiger Organe von Spendern, die an einem Schlaganfall verstorben waren (32,2% vs 26,4%, $p < 0.001$; vgl. Tabelle 6B, Seite 33), was das Risiko einer TVP grenzwertig erhöht sowie zu einem erhöhten Risiko für postoperatives Nierenversagen beiträgt^[12, 13].

Keine medizinisch relevanten demographischen Unterschiede gab es in Hinblick auf Ischämiezeit, Spenderalter und –BMI sowie die Diabetesprävalenz unter den Spendern (vgl. Tabelle 5B Seite 30).

Die durchschnittliche Lebenserwartung ist für Frauen in der Gesamtbevölkerung höher (in der am stärksten vertretenen Altersgruppe der 50 – 59 Jährigen entsprach die Differenz 2007/2009 in Deutschland ca. vier Jahren^[75]). Insgesamt ergeben sich somit einige Faktoren, die das Risiko einer TVP verringern und/oder ein gutes Langzeitoutcome begünstigen.

Vergleich der Daten mit Ergebnissen vorangegangener Studien

Die bereits zitierte Studie von Hiemann et al. (N=873; 722 männliche Empfänger, 151 weibliche Empfänger, vgl. auch Seiten 19 und 69), konnte 2008 ebenfalls einen positiven Effekt von weiblichem Empfänger-geschlecht auf das Langzeitüberleben nachweisen. In dieser Studie gab es keinen signifikanten Altersunterschied zwischen weiblichen und männlichen Empfängern, Frauen litten aber seltener an Diabetes ($p = 0.014$) und Niereninsuffizienz ($p = 0.003$). Auch in dieser Studie wurden Frauen seltener als Männer wegen KHK transplantiert ($p < 0.001$). Hiemann et al. konnten darüber hinaus nachweisen, dass weibliche Empfänger in den ersten fünf Jahren nach Herztransplantation signifikant weniger schwere kardiologische Ereignisse (MAE) erlitten, und zwar nicht nur unabhängig von dem Spender-geschlecht, sondern ebenso unabhängig von Alter (Spender und Empfänger), Diagnose, Ischämiezeit, Nierenfunktion und postoperativer CMV Infektion (vgl. Seite 19)^[38].

In der ebenfalls bereits angesprochenen Studie der Herzchirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Großhadern (als registriertes Zentrum der ISHLT), konnte 2008 zwar kein signifikant, aber dennoch tendenziell verbessertes Langzeitüberleben für weibliche Empfänger nachgewiesen werden (65% vs. 54,6% nach zehn Jahren)^[65]. In Hinblick auf demographische Faktoren zeigten sich aber auch hier signifikante Unterschiede analog zu Hiemann et al. und dem hier untersuchten gesamten ISHLT Kollektiv: Frauen waren im Durchschnitt jünger ($p = 0.0001$) und hatten niedrigere Kreatininwerte nach Transplantation ($p = 0.01$)^[65]. Sowohl Hiemann et al. als auch Eifert et al. konnten signifikant erhöhte

Cholesterinwerte bei den weiblichen Empfängern nachweisen^[38, 65], die laut aktueller Studienlage das Langzeitüberleben ungünstig beeinflussen^[12].

Wie bereits auf Seite 68 dargestellt, scheint das Überleben weiblicher Empfänger zudem weniger und später durch das Spendergeschlecht beeinflusst zu werden als das männlicher Patienten^[34].

Die Daten konnten weder in Hinblick auf den Einfluss von Undersizing, noch in Hinblick auf die TVP Prävalenz oder immunologische und hormonelle Besonderheiten in beiden Empfängergruppen untersucht werden. Die aktuelle Studienlage legt Undersizing dabei als kontinuierlichen Risikofaktor für das Überleben männlicher Empfänger mit weiblichem Transplantat nahe^[39, 50-52, 71]. In der hier untersuchten Kohorte machten solche M/w transplantierte Patienten 25% der männlichen Empfänger aus (vgl. Tabelle 4, Seite 28), in wie vielen Fällen davon wiederum relevantes Undersizing vorlag ist nachträglich nicht nachzuvollziehen.

Die guten Ergebnisse unserer Untersuchung, basierend auf dem ISHLT-Register, in der W/w Gruppe sprechen gegen das gehäufte Auftreten von klinisch relevanter TVP in weiblichen Empfängern, wie von Yamani und Erinc beschrieben^[46]. Damit stützen die ISHLT Daten Studien, die ein vermindertes TVP Risiko für weibliche Empfänger beobachten konnten. Ursächlich hierfür könnten das Östrogen bzw. die genetisch determinierte Anlage zur Östrogenbildung bei weiblichen Empfängern sein^[65].

Als zusätzliche Risikofaktoren speziell für weibliche Empfänger gilt eine vorangegangene Schwangerschaft mit veränderter Immunlage durch Sensibilisierung und Bildung von reaktiven Antikörpern (vgl. Seite 14f.), die bei Männern nicht auftreten können. Aus den demographischen Daten geht nicht hervor, wie viele Patientinnen in der ISHLT Kohorte anamnestisch eine oder mehrere Schwangerschaften aufwiesen. Gemittelt für alle teilnehmenden Länder liegt die Fertilitätsrate bei 1,74 Kindern pro Frau, Schwangerschaftsabbruch, Fruchttod und Fehlgeburten nicht eingerechnet^[76, 77]. Das Risiko, im Zuge einer Schwangerschaft HLA Antikörper zu bilden, liegt bei 50%^[34], das Risiko für fetalen Mikrochimerismus steigt in Situationen mit vermehrtem Zellaustausch zwischen Mutter und Kind, wie Fruchttod, Prä-Eklampsie und operative Entbindung. Prädisponierende Umstände für die Bildung von Mikrochimern sind wenig bekannt^[37].

Panelreaktive Antikörperspiegel von > 10% treten bei weiblichen Empfängern signifikant häufiger auf und gelten als etablierter Risikofaktor für reduziertes Langzeitüberleben nach Herztransplantation^[12]. Über die genaue Prävalenz in der untersuchten Kohorte können jedoch keine Aussagen gemacht werden. Ebenso liegen keine

Daten über die Körpergröße der untersuchten Patienten vor. Eine Körpergröße von $< 1,72\text{m}$ gilt als kontinuierlicher Risikofaktor, der das Überleben nach Herztransplantation am Erwachsenen zu jedem Zeitpunkt negativ beeinflusst. Obwohl keine genauen demographischen Daten zur Körpergröße der Empfänger des ISHLT Kollektives vorliegen, liegt allein auf Grund der durchschnittlichen Körpergröße in der Bevölkerung nahe, dass weibliche Empfänger häufiger von diesem Risikofaktor betroffen waren (vgl. Seite 15). Weibliches Geschlecht an sich und eine hohe Prävalenz an unerkannter COPD prädisponieren weibliche Empfänger zudem für eine lange postoperative Respiratortherapie, die sich ungünstig auf das Überleben nach der Transplantation auswirkt^[30-32].

Eine mögliche Ursache für die Ungleichheiten zwischen den Überlebensraten männlicher und weiblicher Empfänger könnte, neben der ungünstigeren demographischen Ausgangslage der Männer, in einer reduzierten Immunantwort nach Trauma liegen, wie sie in vorangegangenen Studien beschrieben wurde^[73, 74]. Diesen Studien zu Folge wirkt sich Testosteron bei niedrigem 17β Estradiol negativ auf die zelluläre Immunantwort aus, während die höheren Spiegel an Östrogen und Prolaktin in weiblichen Empfängern die Abwehrlage nach Trauma verbessern^[73, 74] (vgl. Seite 17).

Zusammenfassung und Relevanz

Insgesamt haben weibliche Empfänger zwar bessere demographische Ausgangsbedingungen in Hinblick auf Alter, BMI, Kreatininwert bei Transplantation, Diabetesprävalenz, kardiologische Grunderkrankung und Immunantwort nach Trauma, zeigen aber mit hoher Wahrscheinlichkeit ein ungünstiges Risikoprofil in Hinblick auf reaktive Antikörper, lange Respiratortherapie und Körpergröße. Zudem besteht ein erhöhtes Risiko für TVP und postoperatives Nierenversagen auf Grund der führenden Todesursache des Spenders.

Auf Grund des vorherrschenden Organmangels und der ungenügenden Abklärung möglicher Ursachen kann diesen Ergebnissen kein Einfluss auf die Organvergabe zugesprochen werden. Dennoch könnte eine mögliche klinische Konsequenz in besonderer Aufmerksamkeit für die geschlechtsspezifischen Risikofaktoren liegen (hoher BMI, hohe Kreatininwerte, Diabetes und damit erhöhtes Risiko einer TVP bei Männern, erhöhte Cholesterinwerte, Antikörperspiegel und lange Notwendigkeit von Respiratortherapie bei Frauen), besonders bei älteren Patienten und solchen, die auf Grund von KHK transplantiert wurden. Ein gewissenhafter, präoperativer Ausschluss unerkannter COPD bei Frauen könnte helfen, die Dauer der Respiratortherapie, und das damit verbundene erhöhte Mortalitätsrisiko,

zu senken. Optimale Kontrolle und Einstellung dieser Risikofaktoren in der Frühphase und vor dem Auftreten von Komplikationen könnte das Outcome nach Herztransplantation für beide Geschlechter verbessern.

Zudem konnte durch die neueren Daten gezeigt werden, dass weibliche Empfänger nicht, wie lange angenommen^[78], mit einem schlechteren Outcome nach Herztransplantation vergesellschaftet sind, sondern sowohl in Hinblick auf wichtige prognostische Parameter als auch hinsichtlich des Langzeitüberlebens sogar bessere Ergebnisse als männliche Empfänger erzielen.

4.3 Ergebnisse nach Spendergeschlecht

Bisher konnten Daten des ISHLT Registers weibliches Spendergeschlecht nur für die Jahre 1995 – 1998 als Risikofaktor für erhöhte Frühmortalität nachweisen, nicht aber in der Analyse der Jahre 1999-2002^[79]. Dennoch wurde weibliches Spendergeschlecht in vielen Studien und unter Angabe vieler möglicher Ursachen mit schlechterem Outcome assoziiert^[46, 50-52, 54, 64, 80, 81].

Interpretation der Ergebnisse

Die hier analysierten Daten des ISHLT Datensatzes wiesen eine erhöhte Mortalität für Patienten mit weiblichen Spenderorganen vor allem in der Frühphase nach Transplantation auf, mit maximal 3,63% mehr Überlebenden in der Gruppe der Patienten mit männlichen Transplantaten (Jahr 1, Gesamtauswertung). Bereits nach Ausschluss der 30-Tages-Mortalität verringerte sich der Unterschied zwischen den Überlebensraten und nach Ausschluss der 1-Jahres-Mortalität betrug die maximale Differenz zwischen den Gruppen nur noch 0,86% (vgl. Tabellen 9A-C, Seite 57ff.). Der vorliegende Datenpool legt also nahe, dass das Spendergeschlecht vor allem in der Frühphase nach Transplantation eine Rolle spielt, nicht aber im Langzeitverlauf.

Vergleichende Betrachtung des demographischen Risikoprofils

Relevante demographischen Unterschiede waren dabei: eine höhere Diabetesprävalenz und ungünstigere kardiologische Grunderkrankung unter Empfängern männlicher Organe sowie ein höherer Prozentsatz an Spendern mit Diabetes und der Todesursache Schlaganfall in der Gruppe mit weiblichen Transplantaten.

Alter des Spenders. Die weiblichen Spender im vorliegenden ISHLT Datensatz waren im Durchschnitt neun Jahre älter als die männlichen (37 vs. 28 Jahre, $p < 0.001$, vgl. Tabelle

5C, Seite 30) Das Spenderalter als prognostischer Faktor nach Herztransplantation ist noch immer umstritten^[69, 70], zudem ist in dieser Altersklasse ein Unterschied von neun Jahren mit großer Wahrscheinlichkeit nicht klinisch relevant (vgl. Abb.2, Seite 8).

Diagnose. Empfänger weiblicher Spenderorgane wurden in der Mehrzahl der Fälle (47,6%) auf Grund von Kardiomyopathien transplantiert, Empfänger männlicher Spenderorgane auf Grund von der prognostisch ungünstigeren KHK (45,1% der Fälle, vgl. Tabelle 6C, Seite 34).

Diabetesprävalenz unter den Empfängern. In der Gruppe der Patienten mit männlichen Spenderorganen war der Anteil an bekannten Diabetikern unter den Empfängern um 3,1% höher als in der Gruppe, die weibliche Transplantate erhielt ($p < 0.001$; vgl. Tabelle 6C, Seite 34).

Diabetesprävalenz unter den Spendern. Weibliche Spender litten häufiger an Diabetes (2,5% vs. 1,7%, $p < 0.001$; vgl. Tabelle 6C, Seite 34). Organe von Spendern mit bekanntem Diabetes erhöhen das Risiko einer TVP.

Todesursache des Spenders. Die führende Todesursache unter den weiblichen Spendern war mit 45,4% Schlaganfall. Im Vergleich zu dem unter den männlichen Spendern überwiegenden Tod durch Schädeltrauma (vgl. Tabelle 6C, Seite 34) ist Schlaganfall als Todesursache mit einem grenzwertig erhöhten Risiko für TVP sowie einem erhöhten Risiko für postoperatives Nierenversagen vergesellschaftet^[12,13].

Die Unterschiede bezüglich Empfängeralter, Ischämiezeit, Spender- und Empfänger BMI sowie Kreatininwert, waren zwar auf Grund der Stichprobengröße statistisch signifikant, jedoch nicht medizinisch relevant (vgl. Tabelle 5C, Seite 30 sowie Tabelle 6C, Seite 34).

Vergleich der Daten mit Ergebnissen vorausgegangener Studien

Aus den vorliegenden Daten kann leider keine Aussage zu der Prävalenz von TVP getroffen werden, die ISHLT konnte aber im Rahmen anderer Datenauswertungen weibliche Spenderherzen mit einem deutlich erniedrigten Risiko für TVP in Verbindung bringen^[82].

In Hinblick auf Prävalenz und Bedeutung von Undersizing sowie auf immunologische und hormonelle Besonderheiten, können aus dem vorliegenden Datensatz keine Schlüsse gezogen werden. Um den Einfluss dieser Parameter zu beurteilen, müssen daher an dieser Stelle andere Studien herangezogen werden. Die hier untersuchten Fälle zeigten eine Bedeutung des Spendergeschlechtes schwerpunktmäßig und nahezu ausschließlich in der Frühphase nach Transplantation, ohne Ausschluss der Frühmortalität.

Dies bestätigt Ergebnisse von Tsai et al. 2002^[81] und Young et al. 1994^[52], die nachweisen konnten, dass sich weibliches Spendergeschlecht vor allem im frühen Stadium nach Transplantation nachteilig auswirkt. Auch in der Teilstichprobe, die von Eifert et al. für das Klinikum Großhadern untersucht wurde, konnte eine erhöhte Frühmortalität für Patienten mit weiblichen Spenderorganen dokumentiert werden^[65]. In dieser Teilstichprobe wurden die Todesursachen verstorbener Empfänger spezifisch für das Spendergeschlecht erfasst: Kardiale Komplikationen waren in beiden Gruppen die führende Todesursache der Patienten, dennoch waren sie in der Gruppe mit weiblichen Transplantaten mit 51,9% vs. 38,7% stärker vertreten. Dies könnte ein Hinweis auf hämodynamische und/oder immunologische Komplikationen sein. Ein Zusammenhang zwischen weiblichen Spenderorganen und gehäuftem Auftreten von TVP und akutem Transplantatversagen, insbesondere der Frühphase nach Herztransplantation, konnte ebenfalls in früheren Arbeiten und hergestellt werden^[60, 61]. Die durch Khush et al. ausgewertete Teilstichprobe der ISHLT Daten konnte 2012 hingegen ein geringeres TVP Risiko für alle Gruppen mit weiblichen Transplantaten nachweisen^[48].

64,5 % der Empfänger weiblicher Spenderorgane waren männlich, insofern liegt nahe, dass die erhöhte Frühmortalität in der Gruppe mit weiblichen Transplantaten unter anderem auf die ungünstige Prognose der M/w Patienten zurückzuführen ist, die sich sowohl in den hier ausgewerteten Daten (vgl. Tabelle 7A-C, Seite 48ff und Seite 36), als auch in vorangegangenen Studien nachweisen ließ^[35, 37, 39-42]. Leider kann auf der Basis der vorliegenden ISHLT Daten keine Aussage über Größenverhältnisse zwischen Spender- und Empfänger gemacht werden, die häufig für das ungünstigere Outcome der Patienten mit weiblichen Transplantaten verantwortlich gehalten werden^[40, 53-55].

Gleiches gilt für immunologische Ursachen, die ebenfalls in vorangegangenen Arbeiten als Grund für das schlechtere Outcome genannt wurden (vgl. Seite 18)^[40, 47].

Al-Khaldi et al. zeigten in ihrer 2006 veröffentlichten Studie (N=869, 219 weibliche Transplantate, 650 männliche Transplantate), dass weibliches Spendergeschlecht keinen nachteiligen Einfluss auf das Überleben weiblicher Patienten sowie männlicher Patienten unter 45 Jahren hat^[54]. Leider konnten im hier analysierten ISHLT- Datenpool keine entsprechenden Untergruppen gebildet werden, um diese Aussage zu überprüfen.

Zusammenfassung und Relevanz

Wegen der hohen Fallzahl sind in dem vorliegenden Datensatz alle Unterschiede statistisch signifikant, wegen der Organknappheit jedoch medizinisch nicht unmittelbar umsetzbar, wenn auch relevant. Der Einfluss des Spendergeschlechtes auf die Frühmortalität

sollte ursächlich weiter abgeklärt werden, da er nicht hinreichend über das demographische Risikoprofil zu erklären ist.

Weltweit werden ein Drittel aller Herztransplantationen mit weiblichen Organspenden durchgeführt^[12]. In Anbetracht der weiter vorherrschenden Organknappheit müssen daher die Ursachen, die zu einer erhöhten Frühsterblichkeit in der Patientengruppe mit weiblichen Transplantaten führen, weiter erforscht werden um Wege zu finden, die Prognose dieser 32%^[1] der Patienten zu verbessern.

4.4 Ergebnisse gleich- und verschiedengeschlechtlicher Spender- und Empfängerkombinationen

Interpretation der Ergebnisse

Im Vergleich zwischen gleich- und verschiedengeschlechtlichen Spender/Empfänger Kombinationen zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der gleichgeschlechtlichen Gruppe, vor allem in der Gesamtauswertung (maximale Differenz von 3,69%, Jahr 4) jedoch mit geringerem Überlebensvorteil auch nach Ausschluss der 30-Tages - (maximale Differenz 2,22 %, Jahr 14) und 1-Jahres-Mortalität (1,86%, Jahr 14). In Hinblick auf die deutlich niedrigeren Überlebensraten der M/w Gruppe (vgl. Seite 36ff. sowie Abb.5) bleibt aber zu bedenken, dass höchstwahrscheinlich der größte Teil der deutlichen Differenz zwischen den Kurven auf diese Untergruppe entfällt. Die M/w Gruppe macht gut 67% der verschiedengeschlechtlichen Gruppe aus.

Der Überlebensvorteil nach Ausschluss der 30-Tages und 1-Jahres-Mortalität zeigte sich für die gleichgeschlechtliche Gruppe vor allem im Langzeitverlauf, was vermutlich zum großen Teil auf die guten Langzeitergebnisse der W/w Gruppe zurückzuführen ist (vgl. Seite 36ff. sowie Abb.5).

Vergleichende Betrachtung des demographischen Risikoprofils

Demographisch gab es keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Gleich- und verschiedengeschlechtliche Gruppen unterschieden sich somit nicht bedeutsam in Hinblick auf Empfängeralter und -BMI, Spenderalter und -BMI, Ischämiezeit, Kreatininwert bei Transplantation, Diagnose, Diabetesprävalenz unter Empfängern und Spendern und führende Todesursache der Spender (vgl. Tabelle 5D, Seite 31 und Tabelle 6D, Seite 35). Die statistische Signifikanz der demographischen Unterschiede ist eine Folge der Stichprobengröße.

Vergleich der Daten mit Ergebnissen vorangegangener Studien

Vorangegangene Studien haben vor allem immunologische Ursachen für die schlechten Ergebnisse bei gegengeschlechtlich transplantierten Patienten verantwortlich gemacht^[34]. In wiefern solche immunologischen Komplikationen den schlechten Ergebnissen der verschiedengeschlechtlichen Gruppe zugrunde liegen, kann auf Grund der vorliegenden Daten leider nicht abgeschätzt werden. Auch die Bedeutung von Undersizing für die M/w transplantierten Patienten innerhalb der verschiedengeschlechtlichen Gruppe kann nicht quantifiziert werden. Da die demographischen Ausgangsbedingungen zwischen den Gruppen jedoch nicht relevant verschieden waren und der Anteil der M/w Patienten in der gemischtgeschlechtlichen Gruppe mit 67% relativ hoch ist, liegt jedoch nahe, dass immunologische und hormonelle Ursachen (protektiver Östrogeneffekt vor allem in W/w, vgl. Seite 68) sowie Undersizing eine bedeutende Rolle spielen könnten.

Die ISHLT Ergebnisse stützen somit vorangegangene Studien, die gegengeschlechtliche Spender-Empfänger Kombinationen mit schlechterem Outcome in Verbindung gebracht haben^[35, 37, 54, 64]. Prendergast et al. konnten anhand differenzierter Daten einer kleinen Stichprobe (N=174; 39 weibliche Empfänger, 135 männliche Empfänger) darlegen, dass verschiedengeschlechtliche Paarungen signifikant schlechtere Kreatininwerte und vermehrte Abstoßungsepisoden jeweils im ersten Jahr nach Transplantation nach sich ziehen sowie das zensierte Überleben nach Transplantation verschlechtern. Dabei waren weibliche Empfänger vor allem von den negativen Einflüssen auf Kreatininspiegel und Abstoßung betroffen, während bei den männlichen Empfängern das signifikant reduzierte Überleben (zensiertes und 1 Jahres Überleben) im Vordergrund stand^[26]. Prendergast arbeitete mit einer sehr kleinen Stichprobe und in der M/w Gruppe lag zudem starkes Undersizing vor^[26].

Zusammenfassung und Relevanz

Die Differenzen zwischen der gleich- und der verschiedengeschlechtlichen Gruppe können durch die demographischen Parameter, die von der ISHLT erhoben wurden, nicht erklärt werden, somit liegen Einflüsse außerhalb dieser Risikofaktoren als Ursache für die Überlebensdifferenz nahe, die weiter abgeklärt werden müssen um sie therapeutisch zugänglich zu machen. Auf Grund des vorherrschenden Organmangels wird es auch in Zukunft nicht möglich sein, gleichgeschlechtliche Kombinationen zu bevorzugen.

4.5 Möglichkeiten und Limitationen

Die Datenanalyse in dieser Arbeit beschränkte sich ausschließlich auf Überlebenszeiten und mögliche Zusammenhänge mit Spender und Empfänger-geschlecht sowie ausgewählten Patienten-kriterien (Alter, BMI und Diabetesprävalenz jeweils von Spender und Empfänger, Ischämiezeit, Kreatininwert bei Transplantation, zu Grunde liegende Diagnose, Todesursache des Spenders). Somit war eine vergleichende Analyse hinsichtlich wahrscheinlicher Einflussfaktoren außerhalb dieser Kriterien (Leistungsstatus, Größen- und Gewichtsunterschiede zwischen Spender und Empfänger, TVP Prävalenz, Antikörperspiegel, Dauer der postoperativen Respiratortherapie) sowie möglicher Ursachen leider nicht möglich. Auf Grund dieser sehr eingeschränkten Bearbeitungsmöglichkeiten bleiben nach wie vor viele Fragen offen, die den Gegenstand zukünftiger Forschung darstellen.

Die Erfassung der Daten erstreckte sich über einen Zeitraum von 29 Jahren und 5 Monaten. Einige Parameter wurden nicht während des gesamten Zeitraumes dokumentiert, sondern nur während eines bestimmten Zeitausschnittes, so dass nicht immer für jedes Merkmal der gesamte Datensatz herangezogen werden konnte. Dies betrifft vor allem demographische Daten (vgl. Anmerkungen zu den Tabellen 5A-D, Seite 31 sowie zu den Tabellen 6A-D, Seite 35). Die Analyse beschäftigte sich jedoch mit Basisparametern (Geschlecht von Spender / Empfänger und Überleben), die zu jedem Zeitpunkt Teil der Dokumentation waren.

Während des ausgedehnten Erfassungszeitraums unterlagen vor allem perioperative Versorgung sowie postoperative Kontrollstandards und Immunsuppression wiederholt der Veränderung. Auch die Listungs- und Allokationsverfahren haben sich während dieses Zeitraumes verändert und sind, darüber hinaus, regional verschieden. Patienten der ersten Kohorte wurden somit unter anderen Richtlinien operiert und postoperativ versorgt als später transplantierte Patienten. Änderungen, Neuerungen und regionale Unterschiede betrafen jedoch immer beide Geschlechter, so dass dennoch zu jedem Zeitpunkt für alle Untergruppen vergleichbare Bedingungen vorlagen.

Da 230 Herzzentren sowie sechs übergeordnete Transplantationsorganisationen weltweit an der Erhebung der vorliegenden Daten beteiligt waren, können fehlende und fehlerhafte Daten nicht ausgeschlossen werden. Es bestand kein Einfluss auf Datenerfassung und Dokumentation.

Die Daten wurden nicht für die längere Lebenserwartung von Frauen korrigiert und es erfolgte keine Anpassung für multiples Testen.

Durch die enorme Fallzahl entsteht im Rahmen der statistischen Auswertung bereits bei sehr geringen Unterschieden statistische Signifikanz.

Durch das große Kollektiv internationaler Daten konnte eine hohe externe Validität erreicht werden, die Ergebnisse sind gut auf die Grundgesamtheit zu übertragen. Zu beachten bleibt aber, dass sich der überwiegende Großteil der Herzzentren, die in das ISHLT-Register einfließen, in Nordamerika und Europa befindet (vgl. Anhang 6.1, Seite 85).

Die vorliegende Analyse der ISHLT Daten konnte mithilfe eines umfangreichen und repräsentativen internationalen Patientenkollektives vorangegangene Studien bestätigen, die ein günstigeres Langzeitoutcome für die W/w sowie den nachteiligen Einfluss einer M/w Kombination beschrieben hatten^[34, 36, 38-41, 65]. Zusätzlich konnte, in Übereinstimmung mit anderen neueren Studien, ein positiver Effekt von weiblichem Empfänger Geschlecht nachgewiesen werden. Dies widerspricht älteren Studien, die weibliches Geschlecht als unabhängigen Risikofaktor für ein ungünstiges Outcome nach Herztransplantation dokumentiert hatten^[78, 83, 84]. Der vorliegende Datenpool stützt zudem die Aussage, dass weibliche Empfänger weniger vom Spendergeschlecht beeinflusst werden (vgl. Seite 68).

Auch Studien, die gleichgeschlechtlichen Spender/Empfängerkombinationen das günstigere Outcome bezeugten [26,32,38,51,52], konnten durch die vorliegenden ISHLT Daten mit hoher externer Validität bestätigt werden.

Die vorliegende Arbeit bediente sich eines rein retrospektiven Designs, das die Hypothese nicht abschließend beweisen oder widerlegen kann, sondern vor allem dazu dient, Zusammenhänge aufzuzeigen und weitere Forschung anzustoßen. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um auf der Basis der hier nachgewiesenen Überlebensunterschiede neue Empfehlungen für die Organallokation auszusprechen.

Um den Einfluss von Spender- und Empfänger Geschlecht auf das Überleben nach Herztransplantation abschließend zu überprüfen, müssten zusätzlich prospektive, doppelblinde Studien angestellt werden. Diese Form der Forschung ist jedoch auf dem Gebiet der Herztransplantation nicht realistisch durchführbar.

Dennoch wurden geschlechtsspezifische Überlebensunterschiede nach Herztransplantation wiederholt dargelegt und in dieser Arbeit in großem Maßstab bestätigt, so dass klinische Relevanz besteht.

Ein wichtiger Schritt für bessere Ausgangsbedingungen für das Überleben nach Herztransplantation ist es, das Bewusstsein für die unterschiedlichen Risikoprofile der verschiedenen Geschlechterkombinationen zu schärfen, um eine entsprechend vorausschauende perioperative Betreuung sowie Nachsorge zu gewährleisten.

Weitere Grundlagenforschung muss angestoßen und gefördert werden, um die zu Grunde liegenden Mechanismen zuverlässig zu entschlüsseln und so Ausgangspunkte für neue therapeutische und präventive Strategien zu erschließen.

5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war, anhand eines sehr großen und internationalen Patientenkollektives aus dem Transplantationsregister der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) den Einfluss von Spender- und Empfänger*innen-geschlecht auf das Überleben von Patient*innen nach Herztransplantation zu untersuchen und zu prüfen, ob und in wie weit geschlechtsspezifische Überlebensunterschiede auf Ungleichheiten in bestimmten Parametern zurückzuführen sind. Das Patientengut umfasste 67833 Patienten aus 29 Ländern, damit sind die Daten in hohem Maße repräsentativ für die Gesamtheit herztransplanterter Patienten. Die Daten wurden über einen Zeitraum von 29 Jahren und 5 Monaten von der ISHLT erhoben.

Zur Evaluation von geschlechtsspezifischen Überlebensunterschieden wurden die Patienten retrospektiv in vier Untergruppen aufgeteilt: männliche Empfänger mit männlichem Transplantat (M/m), männliche Empfänger mit weiblichem Transplantat (M/w), weibliche Empfänger mit männlichem Transplantat (W/m) und weibliche Empfänger mit weiblichem Transplantat (W/w). Zudem wurden zusammengefasste Gruppen gebildet und ausgewertet: weibliche vs. männliche Empfänger, weibliche vs. männliche Spender, gleich- vs. verschiedengeschlechtliche Kombinationen.

Die Überlebenskurven der verschiedenen Gruppen wurden sowohl in der Gesamtauswertung als auch gesondert nach Ausschluss der Frühmortalität von 30 Tagen und einem Jahr miteinander verglichen. Die Zeitspanne der Überlebenskurven erstreckte sich vom Zeitpunkt der Transplantation bis zum fünfzehnten Follow Up Jahr. Die Gegenüberstellung zwischen den Überlebensraten erfolgte in Schritten von jeweils einem Jahr.

Die Analyse beschränkte sich ausschließlich auf Überlebenszeiten in einem klinisch retrospektiven Studienaufbau. Der Einfluss einiger wahrscheinlicher Einflussparameter konnte weder quantifiziert noch ausgeschlossen werden (vgl. Kapitel 4.5). Die Ergebnisse wurden nicht für die höhere Lebenserwartung von Frauen korrigiert und es erfolgte keine Anpassung für multiples Testen.

Trotz aller Einschränkungen des retrospektiven Designs liegt der hohe Stellenwert der Studie in der enormen Fallzahl, bei N=67833, und der starken externen Validität. Bisher konnte noch kein Patientenkollektiv vergleichbaren Umfanges zu geschlechtsspezifischen Überlebensunterschieden nach Herztransplantation analysiert werden.

Die Überlebenskurven wurden mittels Log Rank Test miteinander verglichen, einzelne Geschlechtergruppierungen mittels Wilcoxon Test. Nominale Parameter in den demographischen Daten wurden mittels Chi Quadrat Test analysiert.

Auf Grund der enormen Stichprobengröße waren alle Ergebnisse der durchgeführten Überlebensvergleiche statistisch signifikant mit $p < 0.05$, daher erfolgte die Auswertung vor allem deskriptiv nach Maßgaben der klinischen Relevanz.

In der Analyse der vier Untergruppen (M/m, M/w, W/m, W/w) ergaben sich vor allem drei stringente Tendenzen:

1. Die M/w Gruppe zeigte durchgehend deutliche niedrigere Überlebensraten als alle anderen Kombinationen, sowohl in der Gesamtauswertung als auch und vor allem nach Ausschluss der Frühmortalität.

2. Die W/w Gruppe zeigte durchgehend das beste Langzeitoutcome aller vier Kombinationen, sowohl in der Gesamtauswertung als auch nach Ausschluss der Frühmortalität. Der Überlebensvorteil dieser Gruppe stieg im Langzeitverlauf nahezu konstant an.

3. Das Überleben weiblicher Empfänger wurde weniger durch das Spendergeschlecht beeinflusst als das männlicher Empfänger. Dies zeigte sich im Vergleich der Differenzen zwischen den Kurven weiblicher (W/w und W/m) und männlicher Empfänger (M/m und M/w).

Die Unterschiede zwischen M/m und M/w sowie die Unterschiede zwischen W/w und W/m können nicht demographisch erklärt werden.

Im Vergleich der Überlebenskurven männlicher und weiblicher Empfänger ergab sich, sowohl in der Gesamtauswertung als auch nach Ausschluss der Frühmortalität, ein Überlebensvorteil von bis zu 4,80% für weibliche Empfänger. Die Überlebensraten für männliche Empfänger fielen dabei vor allem im Langzeitverlauf deutlich stärker ab. Leider kann keine Aussage darüber getroffen werden, wie sich diese Tendenz nach Jahr 15 weiterentwickelt. Der sprunghafte Anstieg des weiblichen Überlebensvorteils ab Jahr 10 nach Transplantation legt jedoch nahe, dass er sich fortsetzen würde. Als mögliche Ursache dieser Ergebnisse muss die demographisch günstigere Ausgangssituation der weiblichen Empfänger in Bezug auf Alter, BMI, Serumkreatinin, Diabetes, Grunderkrankung und führender Todesursache der Spender mitbedacht werden.

Die Auswertung der Überlebenskurven nach Spendergeschlecht ergab in der Analyse einen Vorteil von bis zu 3,63% mehr Überlebenden in der Gesamtauswertung für Patienten mit männlichen Transplantaten. Nach Ausschluss der Frühmortalität war der

Überlebensvorteil für Patienten mit männlichen Transplantaten nicht mehr klinisch relevant (mit maximal 0,86%). Männliche Spender hatten dabei demographisch die prognostisch günstigere Ausgangssituation in Bezug auf Diabetes und führende Todesursache.

Im Vergleich der Überlebenskurven zwischen gleich- und verschiedengeschlechtlichen Spender/Empfänger Kombinationen ergab sich ein durchgehender Überlebensvorteil für die gleichgeschlechtliche Gruppe, sowohl in der Gesamtpopulation als auch nach Ausschluss der 30-Tages- und 1-Jahres-Mortalität, jeweils über die gesamte Follow Up Zeit. Die Überlegenheit der gleichgeschlechtlichen Gruppe zeigte sich am deutlichsten in der Gesamtauswertung mit maximal 3,69% mehr Überlebenden und verringerte sich nach Ausschluss der Frühmortalität. Es gab keine klinisch relevanten demographischen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Die retrospektive Analyse dieser Unterschiede kann einen Zusammenhang zwischen Geschlecht und Überleben nach Herztransplantation weder nachweisen noch widerlegen, verdeutlicht aber, dass geschlechtsspezifische Überlebensdifferenzen nach Herztransplantation nicht ausschließlich durch demographische Unterschiede zu erklären sind und dass weitere Grundlagenforschung auf diesem Gebiet und ein geschärftes Bewusstsein für geschlechtsspezifische Besonderheiten auch in der Transplantationsmedizin einen möglichen Ansatz für Verbesserung bieten.

Die Überlebensunterschiede zwischen den Geschlechterkombinationen, allen Voran die zwischen gleich- und verschiedengeschlechtlichen Paarungen, können nicht hinreichend durch Ungleichheiten hinsichtlich Alter, BMI und Diabetesprävalenz von Spender und Empfänger, Ischämiezeit, Kreatininwert bei Transplantation, Diagnose des Empfängers sowie führende Todesursache des Spenders erklärt werden. Dies legt nahe, dass andere Faktoren, wie sie bereits an kleineren Stichproben untersucht wurden, eine geschlechtsspezifische Komponente sowie einen nicht unerheblichen Einfluss auf das Überleben nach Herztransplantation haben. Dazu gehören Undersizing, TVP Inzidenz und Prävalenz, Dauer der postoperativen Respiratortherapie, Immunlage und Antikörperspiegel (vor allem nach vorangegangener Schwangerschaft) und hormonelle Einflüsse, sowohl auf das Gefäßsystem als auch auf die Immunantwort nach Trauma. Diese Faktoren können weiter erforscht, in ihren Auswirkungen quantifiziert und wenn möglich ursächlich aufgeklärt werden, um das Überleben nach Herztransplantation zu verbessern.

6 Anhang

6.1 Transplantationszentren in Zusammenarbeit mit der ISHLT

<i>Land</i>	Transplantationszentrum
<i>Argentinien</i>	Fundacion Favaloro Hospital Italiano
<i>Australien (a)</i>	St. Vincent Royal Children The Prince Charles Hospital The Alfred Hospital Royal Perth Hospital
<i>Belgien (b)</i>	Hôpital Erasme Bruxelles Universitair Ziekenhuis Antwerpen Onze Lieve Vrouw Ziekenhuis Aalst Universitair Ziekenhuis Gent Centre Hospitalier Universitaire Liège Cliniques Universitaires, Université Catholique de Louvain UZ Gasthuisberg Leuven
<i>Brasilien</i>	Heart Institute-Univ. Sao Paulo Hospital das Clinicas Hospital de Messejana
<i>Chile</i>	Hospital Gustavo Frick
<i>Dänemark (c)</i>	Skejby University Hospital Rigshospitalet, National University Hospital
<i>Deutschland</i>	Universität des Saarlandes Homburg/Saar
<i>(b)</i>	Herzzentrum Dresden GmbH Deutsches Herzzentrum Berlin

Universitätsklinik Köln
Universität Leipzig—Herzzentrum
Kerckhoff Klinik, Bad Nauheim
Klinikum der Universität Regensburg
Herzzentrum Nordrhein-Westfalen Bad Oeynhausen
Universitätsklinikum Essen
Johannes Gutenberg Universität Mainz
Universitätsklinikum Münster
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Hochschule Hannover
Universitätsklinikum Göttingen
Universitätsklinikum Aachen
Klinikum Fulda
Klinikum der Justus-Liebig-Universität Giessen
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Kiel
Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt/Main
Friedrich Schiller Universität Jena
Friedrich Alexander Universität Erlangen
Universitätsklinikum Würzburg
Ludwig Maximilians Universität München
Deutsches Herzzentrum München
Universitätsklinikum Hamburg
Klinikum der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau

Finnland (c) Helsinki University Central Hospital
Children's Hospital. Univ. of Helsinki

Griechenland Onassis Cardiac Surgery Center

Irland (d) Mater Hospital

Israel Rabin Medical Center (Belinson Campus)

Italien Niguarda CA Granda Hospital

Policlinico S. Orsola—Università degli Studi

Japan

Tohoku University Hospital
Saitama Medical School Hospital

Kanada

Royal Victoria Hospital
The Toronto General Hospital
Hospital Notre-Dame
Quebec Heart Institute—Laval Hospital
Ottawa Heart Institute
Health Sciences Centre
University of Alberta Hospitals/Walter C. Mackenzie Health Sciences
The Hospital For Sick Children

Kolumbien

Clinica Cardiovascular

Korea

Yongdong Severance Hospital

Kroatien (b)

University Clinical Hospital Zagreb
University Hospital Dubrava

Neuseeland

Green Lane Hospital
Auckland City Hospital

Niederlande

(b)

Universitair Medisch Centrum Utrecht
Erasmus Medisch Centrum Rotterdam
Universitair Medisch Centrum Groningen

Norwegen (c) Rikshospitalet—National Hospital of Norway

Österreich

Allgemeines Krankenhaus Wien
Universitätsklinik Innsbruck
Landeskrankenhaus Graz

Schweden (c) Karolinska University Hospital, Solna

Sahlgrenska University Hospital
University Hospital of Lund

Slowenien (b) University Medical Center Ljubljana

Spanien Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo
Hospital Universitario Marques De Valdecilla
Hospital Universitario Reina Sofía
Hospital Universitario Puerta De Hierro
Hospital Universitario La Fe
Hospital Clinic Barcelona
Hospital Universitario Vall D'Hebrón
Hospital Central DE Asturias

Südafrika Milpark Hospital

Taiwan Cheng-Hsin General Hospital

UK Great Ormond Street Hospital for Children
University of Glasgow/Glasgow Royal Infirmary
The Freeman Hospital
Harefield Hospital
Wythenshawe Hospital
Queen Elizabeth Hospital
Papworth Hospital

Ungarn Hungarian Institute of Cardiology

USA University of Alabama Hospital, Birmingham, AL
Baptist Medical Center, Little Rock, AR
Arkansas Children's Hospital, Little Rock, AR
Mayo Clinic Hospital, Phoenix, AZ
St. Joseph's Hospital and Medical Center, Phoenix, AZ
University Medical Center, University of Arizona, Tucson, AZ

California Pacific Medical Center, San Francisco, CA
Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA
Childrens Hospital Los Angeles, Los Angeles, CA
Loma Linda University Medical Center, Loma Linda, CA
Sharp Memorial Hospital, San Diego, CA
Stanford University Medical Center, Stanford, CA
Sutter Memorial Hospital, Sacramento, CA
UCLA Medical Center, Los Angeles, CA
UCSD Medical Center, San Diego, CA
UCSF Medical Center, San Francisco, CA
USC University Hospital, Los Angeles, CA
The Children's Hospital, Aurora, CO
University of Colorado Hospital/HSC, Aurora, CO
Hartford Hospital, Hartford, CT
Yale New Haven Hospital, New Haven, CT
Washington Hospital Center, Washington, DC
Alfred I duPont Hospital for Children, Wilmington, DE
All Children's Hospital, St. Petersburg, FL
Jackson Memorial Hospital, Miami, FL
Mayo Clinic Florida, Jacksonville, FL
Shands Hospital at University of Florida, Gainesville, FL
Tampa General Hospital, Tampa, FL
Children's Healthcare of Atlanta, Atlanta, GA
Emory University Hospital, Atlanta, GA
Medical College of Georgia Hospital, Augusta, GA
St. Joseph's Hospital of Atlanta, Atlanta, GA
Hawaii Medical Center–East, Honolulu, HI
University of Iowa Hospital and Clinics, Iowa City, IA
Advocate Christ Medical Center, Oak Lawn, IL
Children's Memorial Hospital, Chicago, IL
Loyola University Med Center, Maywood, IL
Northwestern Memorial Hospital, Chicago, IL
Rush University Medical Center, Chicago, IL
University of Chicago Medical Center, Chicago, IL

Clarian Health-Methodist/IU/Riley, Indianapolis, IN
Lutheran Hospital of Ft Wayne, Ft Wayne, IN
St. Vincent Hospital and Health Care Center, Indianapolis, IN
Via Christi Regional Medical Center, Wichita, KS
Jewish Hospital, Louisville, KY
Kosair Children's Hospital, Louisville, KY
University of Kentucky Med Center, Lexington, KY
Ochsner Foundation Hospital, New Orleans, LA
Tulane Medical Center, New Orleans, LA
Children's Hospital Boston, Boston, MA
Massachusetts General Hospital, Boston, MA
Tufts Medical Center, Boston, MA
Brigham and Women's Hospital, Boston, MA
Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD
University of Maryland Medical System, Baltimore, MD
Children's Hospital of Michigan, Detroit, MI
Henry Ford Hospital, Detroit, MI
University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, MI
Abbott Northwestern Hospital, Minneapolis, MN
St. Marys Hospital (Mayo Clinic), Rochester, MN
University of Minnesota Medical Center, Minneapolis, MN
Barnes-Jewish Hospital, St. Louis, MO
Cardinal Glennon Children's Hospital, St. Louis, MO
St. Louis Children's Hospital, St. Louis, MO
St. Luke's Hospital of Kansas City, Kansas City, MO
St. Louis University Hospital, St. Louis, MO
University of Mississippi Medical Center, Jackson, MS
North Carolina Baptist Hospital, Winston Salem, NC
Carolinas Medical Center, Charlotte, NC
Duke University Medical Center, Durham, NC
UNC Hospitals, Chapel Hill, NC
BryanLGH Medical Center East, Lincoln, NE
The Nebraska Medical Center, Omaha, NE
Newark Beth Israel Medical Center, Newark, NJ

Robert Wood Johnson University Hospital, New Brunswick, NJ
Albany Medical Center Hospital, Albany, NY
Montefiore Medical Center, Bronx, NY
Mount Sinai Medical Center, New York, NY
Strong Memorial Hospital, Rochester, NY
The Presbyterian Hospital in NY City, New York, NY
Westchester Medical Center, Valhalla, NY
Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH
Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH
Nationwide Children's Hospital, Columbus, OH
Ohio State University Medical Center, Columbus, OH
University Hospital of Cleveland, Cleveland, OH
University of Cincinnati Medical Center, Cincinnati, OH
Integris Baptist Medical Center, Oklahoma City, OK
Saint Francis Hospital, Tulsa, OK
Oregon Health and Science University, Portland, OR
Providence Portland Medical Center, Portland, OR
Allegheny General Hospital, Pittsburgh, PA
Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA
Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, PA
Hahnemann University Hospital, Philadelphia, PA
Penn State Milton S Hershey Medical Center, Hershey, PA
Temple University Hospital, Philadelphia, PA
The Hospital of the University of PA, Philadelphia, PA
The Lankenau Hospital, Wynnewood, PA
Thomas Jefferson University Hospital, Philadelphia, PA
University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA
Cardiovascular Center of PR, San Juan, PR
Medical University of SC, Charleston, SC
Baptist Memorial Hospital, Memphis, TN
St. Thomas Hospital, Nashville, TN
Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN
Baylor University Medical Center, Dallas, TX
Children's Medical Center of Dallas, Dallas, TX

Christus Santa Rosa Medical Center, San Antonio, TX
Medical City Dallas Hospital, Dallas, TX
Methodist Specialty & Transplant Hospital, San Antonio, TX
Seton Medical Center, Austin, TX
St. Luke's Episcopal Hospital, Houston, TX
Texas Children's Hospital, Houston, TX
The Methodist Hospital, Houston, TX
University Hospital, San Antonio, TX
University Hospital–St. Paul, Dallas, TX
University of Texas Medical Branch, Galveston, TX
Intermountain Medical Center, Murray, UT
Primary Children's Medical Center, Salt Lake City, UT
University of Utah Medical Center, Salt Lake City, UT
Inova Fairfax Hospital, Falls Church, VA
MCV Hospitals, Richmond, VA
McGuire VA Medical Center, Richmond, VA
Sentara Norfolk General Hospital, Norfolk, VA
University of Virginia HSC, Charlottesville, VA
Children's Hospital & Regional Medical Center, Seattle, WA
Sacred Heart Medical Center, Spokane, WA
University of Washington Medical Center, Seattle, WA
Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, WI
Froedtert Memorial Lutheran Hospital, Milwaukee, WI
Aurora St. Luke's Medical Center, Milwaukee, WI
University of Wisconsin Hospital and Clinics, Madison, WI

- (a) Daten zur Verfügung gestellt durch Australia and New Zealand Cardiothoracic Transplant Registry (ANZCOTR).
- (b) Daten zur Verfügung gestellt durch Eurotransplant (ET).
- (c) Daten zur Verfügung gestellt durch Scandiatransplant.
- (d) Daten zu Verfügung gestellt durch United Kingdom Transplant Support Service Authority (UKTSSA).

(e) Daten zur Lungentransplantation Verfügung gestellt durch Organización Nacional de Trasplantes (ONT).

(f) Daten zur Verfügung gestellt durch United Network for Organ Sharing (UNOS).

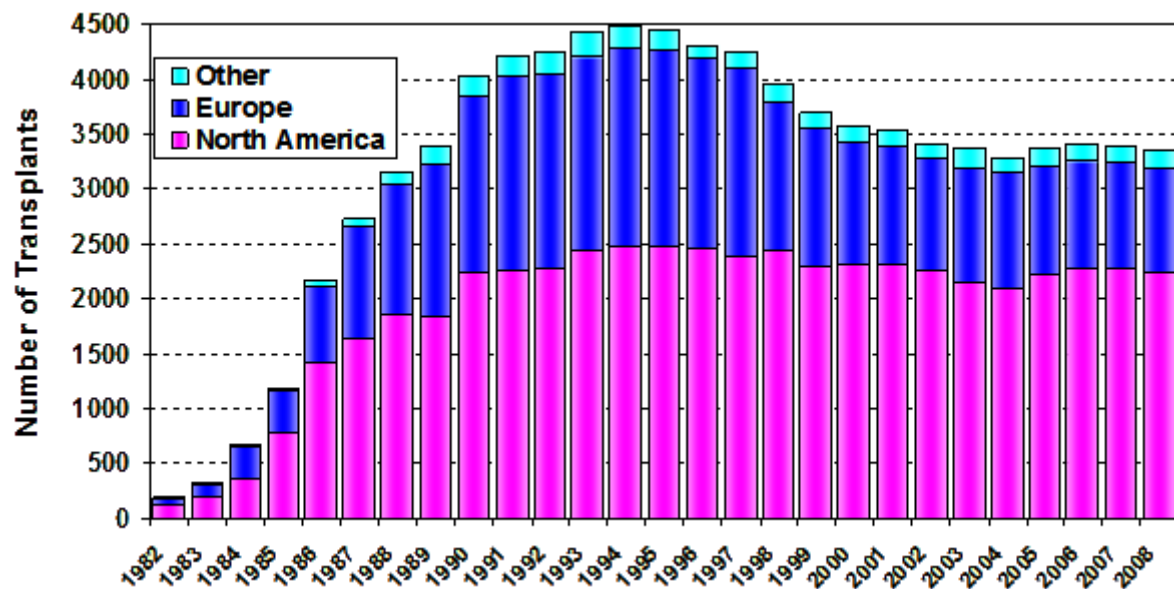


Abb. 9: Herztransplantationen, die von der ISHLT erfasst werden⁸⁷

Die ISHLT erhält den Großteil ihrer Daten aus Nordamerika und Europa.

7 Abbildungsverzeichnis

7.1 Tabellen

Nr.	Titel/Quelle	Seite
1	Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach NYHA Quelle : http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/RiliOrgaThorakale20101208.pdf , 01.04.2011, 18:52)	7
2	Risikofaktoren für erhöhte Mortalität: kurz- , mittel- und langfristig Quelle: 73. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Christie JD, Kirk R, Dobbels F, Rahmel AO, Hertz MI. J The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report--2010. Heart Lung Transplant. 2010 Oct;29(10):1083-1141.	11
3	Wiederholt untersuchte Aussagen in vorangegangenen Publikationen	20
4	Empfänger- und Spenderkombinationen des ISHLT Patientenkollektivs	28
5A	Demographische Daten nach Geschlechtergruppierungen	29
5B	Demographische Daten nach Empfänger-geschlecht	30
5C	Demographische Daten nach Spender-geschlecht	30
5D	Demographische Daten für gleich- und verschiedengeschlechtliche Spender/Empfänger Kombinationen	31
6A	Diagnosen, Komorbidität und Todesursachen nach Geschlechtergruppierungen	32
6B	Diagnosen, Komorbidität und Todesursachen nach Empfänger-geschlecht	33
6C	Diagnosen, Komorbidität und Todesursachen nach Spender-geschlecht	34
6D	Diagnosen, Komorbidität und Todesursachen für gleich- und verschiedengeschlechtliche Spender/Empfänger Kombinationen	35
7A	Überlebensraten nach Geschlechtergruppierung, Gesamtauswertung	48
7B	Überlebensraten nach Geschlechtergruppierung, korrigiert für die 30-Tages-Mortalität	50
7C	Überlebensraten nach Geschlechtergruppierung, korrigiert für die Jahres Mortalität	52
8A	Überlebensraten nach Empfänger-geschlecht, Gesamtauswertung	54
8B	Überlebensraten nach Empfänger-geschlecht, korrigiert für die 30-Tages-Mortalität	55
8C	Überlebensraten nach Empfänger-geschlecht korrigiert für die 1-Jahres-Mortalität	56
9A	Überlebensraten nach Spender-geschlecht	57

9B	Überleben nach Spendergeschlecht, korrigiert für die 30-Tages-Mortalität	58
9C	Überleben nach Spendergeschlecht, korrigiert für die 1-Jahres-Mortalität	59
10A	Überleben bezogen auf gleich- und verschiedengeschlechtliche Kombinationen, Gesamtauswertung	60
10B	Überleben bezogen auf gleich- und verschiedengeschlechtliche Kombinationen, korrigiert für die 30-Tages-Mortalität	61
10C	Überleben bezogen auf gleich- und verschiedengeschlechtliche Empfänger/Spender Kombinationen, korrigiert für die 1-Jahres-Mortalität	62

7.2 Abbildungen

Nr.	Titel/Quelle	Seite
1A-C	Orthotope, biatriale Organimplantation	4
2	Vergleich der Überlebensraten nach Altersgruppe (Kaplan Meier Analyse) Quelle: J Heart Lung Transplant. 2010 Oct; 29 (10): 1083-1141	8
3	Vergleich der Überlebensraten nach Diagnose (Kaplan Meier Analyse) Quelle: J Heart Lung Transplant. 2010 Oct; 29 (10): 1083-1141	9
4	Todesursachen nach Herztransplantation J Heart Lung Transplant. 2010 Oct; 29 (10): 1083-1141	12
5	Vergleich der Überlebenszeiten nach Geschlechtergruppierung	37
6	Vergleich der Überlebenszeiten nach Empfängergeschlecht	40
7	Vergleich der Überlebenszeiten nach Spendergeschlecht	43
8	Vergleich der Überlebenszeiten von gleich- und verschiedengeschlechtlichen Spender- und Empfängerkombinationen	46
9	Herztransplantationen, die von der ISHLT erfasst werden Quelle: M. I. Hertz, P. Aurora, J. D. Christie, F. Dobbels, L. B. Edwards, R. Kirk, A.Y. Kucheryavaya, A. O. Rahmel, A. W. Rowe, J. Stehlik, Scientific Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Introduction to the 2010 annual reports, The Journal of Heart and Lung Transplantation 2010, 29(10): 1083-1141	93

8 Abkürzungsverzeichnis

Abb.: Abbildung

AV-Block: Atrioventrikulärer Block

BiVAD: Biventricular assist device

BMI: Body Mass Index

CMV: Cytomegalievirus

DCM: Dilatative Kardiomyopathie

f.: Folgende Seite

ff.: Folgende Seiten

EKG: Echokardiogramm

g: Gramm

HbA1c: Glykohämoglobin

HDL: High Density Lipoprotein

ISHLT: International Society for Heart and Lung Transplantation

KHK: Koronare Herzkrankheit

KM: Kardiomyopathie

LDL: Low Density Lipoprotein

LVAD: Left ventricular assist device

m: Meter

MAE: Major adverse cardiac event

M/m: Männlicher Empfänger mit männlichem Transplantat

M/w: Männlicher Empfänger mit weiblichem Transplantat

N: Anzahl

Nr.: Nummer

NYHA: New York Heart Association

OR: Odds ratio

PRA: Panelreaktive Antikörper

RR: Relatives Risiko

ReTx: Retransplantation

RVAD: Right ventricular assist device

TVP: Transplantatvaskulopathie

Tx: Transplantation

vgl.: Vergleiche

vs.: Versus

W/m: Weiblicher Empfänger mit männlichem Transplantat

W/w: Weiblicher Empfänger mit weiblichem Transplantat

9 Literaturverzeichnis

1. Seeland, U., S. Eifert, and V. Regitz-Zagrosek, *Genderaspekte bei der Koronaren Herzerkrankung*. Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie; Springer (in print); Online First <http://www.springerlink.com/content/61716p0033h66005/>, 2012.
2. Hunt, S.A., *Taking Heart - Cardiac Transplantation Past, Present, and Future*. N Engl J Med 2006. **355**: p. 231-235.
3. Siewert, J.R., *Herzchirurgie*, in *Chirurgie*, 8. Auflage. 2006, Springer Medizin Verlag Heidelberg. p. 424 - 428.
4. Reichart, B., *Herz und thorakale Gefäße*, in *Chirurgie. Lehrbuch*. 4. Auflage, R. Berchtold, H.P. Bruch, and O. Trentz, Editors. 2000, Urban & Fischer
5. Herold, G., *Innere Medizin*. 2009, 50737 Köln: Dr. med Gerd Herold.
6. [cited 2011 27.02.]; Available from:
<http://www.bundesaeztekammer.de/page.asp?his=0.7.45.3252.3257&all=true>
7. [cited 2011 01.04.]; Available from:
<http://www.bundesaeztekammer.de/downloads/RiliOrgaHerz20110423.pdf>.
8. Hoppe, U.C., M. Böhm, R. Dietz, P. Hanrath, H.K. Kroemer, A. Osterspey, A.A. Schmaltz, and E. Erdmann, *Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz*. 2001.
9. 76. Blaeser-Kiel, G., *Herzinsuffizienz: Innovative Konzepte*. Dtsch Arztebl 2009. **106**(46): p. A-2320.
10. *Statistisches Bundesamt. Sterbefälle insgesamt 2009 nach den 10 häufigsten Todesursachen der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10)*. . [cited 2011 16.06.]; Available from:
<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistik/en/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Content75/SterbefaelleInsgesamt.psml>.
11. Mehra, M.R., J. Kobashigawa, R. Starling, S. Russell, P.A. Uber, J. Parameshwar, P. Mohacsi, S. Augustine, K. Aaronson, and M. Barr, *Listing Criteria for Heart Transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Cardiac Transplant Candidates*. J Heart Lung Transplant, 2006. **25**(9): p. 1024-1042.
12. Stehlik, J., L.B. Edwards, A.Y. Kucheryavaya, P. Aurora, J.D. Christie, R. Kirk, F. Dobbels, A.O. Rahmel, and M.I. Hertz, *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report--2010*. Heart Lung Transplant, 2010. **29**(10): p. 1083-1141.
13. 06March 2012; ISHLT 27th annual report, slides adult heart transplantation (2010)]. Available from:
[http://www.isHLT.org/downloadables/slides/2010/heart_adult.ppt#1545,178,ADULT HEART TRANSPLANTS \(7/1997-6/2001\) Borderline Significant Risk Factors for Developing Cardiac Allograft Vasculopathy within 8 Years Conditional on Survival to Transplant Discharge](http://www.isHLT.org/downloadables/slides/2010/heart_adult.ppt#1545,178,ADULT HEART TRANSPLANTS (7/1997-6/2001) Borderline Significant Risk Factors for Developing Cardiac Allograft Vasculopathy within 8 Years Conditional on Survival to Transplant Discharge).
14. Branca, P., P. McGaw, and R. Light, *Factors Associated With Prolonged Mechanical Ventilation Following Coronary Artery Bypass Surgery*. Chest., 2001 February. **119**(2): p. 537-546.
15. Trouillet, J., A. Combes, E. Vaissier, C. Luyt, A. Ouattara, A. Pavie, and J. Chastre, *Prolonged mechanical ventilation after cardiac surgery: Outcome and predictors*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009. **138**(948-953).

16. Salton, C.J., M.L. Chuang, C.J. O'Donnell, M.J. Kupka, M.G. Larson, K.V. Kissinger, R.R. Edelman, D. Levy, and W.J. Manning, *Gender Differences and Normal Left Ventricular Anatomy in an Adult Population Free of Hypertension A Cardiovascular Magnetic Resonance Study of the Framingham Heart Study Offspring Cohort*. J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(6): p. 1055-1060.
17. Hochman, J.S., J.E. Tamis, T.D. Thompson, and e. al, *Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes*. N Engl J Med 1999. **341**: p. 226-232.
18. Burke, A.P., A. Farb, G.T. Malcom, Y. Liang, J. Smialek, and R. Virmani, *Effect of Risk Factors on the Mechanism of Acute Thrombosis and Sudden Coronary Death in Women* Circulation, 1998. **97**: p. 2110-2116.
19. Bugiardini, R. and C.N. Bairey Merz, *Angina With "Normal" Coronary Arteries A Changing Philosophy* JAMA, 2005. **293**(4): p. 477-484.
20. Vaccarino V, P.L., Every NR, Barron HV, Krumholz HM, *Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants*. N Engl J Med, 1999. **341**(4): p. 217-225.
21. Buchthal, S.D.d.H., J.A., C.N. Merz, W.J.P. Rogers, C.J., N. Reichek, B.L. Sharaf, S.K. Reis, S.F., and G.M. Pohost, *Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms*. N Engl J Med, 2000 **342**(12): p. 829-835.
22. Lagerqvist, B., K. Säfström, E. Ståhle, L. Wallentin, and E. Swahn, *Is Early Invasive Treatment of Unstable Coronary Artery Disease Equally Effective for Both Women and Men?* . J Am Coll Cardiol, 2001. **38**(1): p. 41-48.
23. Regitz-Zagrosek, V., G. Petrov, E. Lehmkuhl, J.M. Smits, B. Babitsch, C. Brunhuber, B. Jurmann, J. Stein, C. Schubert, N.B. Merz, H.B. Lehmkuhl, and R. Hetzer, *Heart transplantation in women with dilated cardiomyopathy*. Transplantation, 2010 **89**(2): p. 236-244.
24. *heart failure in women*. 19 March 2012]; Available from: <http://www.health.am/cardio/more/heart-failure-in-women-is-different/>.
25. Schocken, D.D., M.I. Arrieta, L. P.E., and R. E.A., *Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States*. Am Coll Cardiol, 1992. **20**(2): p. 301-306.
26. Kannel, W. and A. Belanger, *Epidemiology of heart failure*. Am Heart J, 1991. **121**: p. 951-957
27. Dawber, T.R., W.B. Kannel, N. Revotskie, and e. al, *Some factors associated with the development of coronary heart disease; six years' follow up experience in the Framingham Study*. Am J Public Health 1959. **49**: p. 1349 - 1356.
28. Yusuf, S., S. Hawken, S. Ounpuu, T. Dans, A. Avezum, F. Lanas, M. McQueen, A. Budaj, P. Pais, J. Varigos, and L. Lisheng, *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study*. Lancet, 2004. **364**: p. 937-952.
29. Hochleitner, M.H., *Geschlechtsunterschiede am Weg zu und durch die kardiologische Spitzenmedizin in Gender Medicine Ringvorlesung an der medizinischen Universität Innsbruck, 1. Auflage*. 2008, facultas.wuv Universitätsverlag: 1090 Wien, Österreich. p. 105 - 125.
30. Chapman, K.R., D.P. Tashkin, and D.J. Pye, *Gender bias in the diagnosis of COPD*. Chest. , 2001 June. **119**((6)): p. 1691-5.
31. Varkey, A.B., *Chronic obstructive pulmonary disease in women: exploring gender differences*. Curr Opin Pulm Med., 2004 March. **10**((2)): p. 98-103.

32. Grohé, C., *Sex and Gender Differences in Pulmonary Diseases*. Sex and Gender Differences in Clinical Medicine, ed. S. Oertelt-Prigione and V. Regitz-Zagrosek. 2012: Springer Verlag London Limited.
33. Butterworth, J., R. James, R. Prielipp, J. Cerese, J. Livingston, and D. Burnett, *Female gender associates with increased duration of intubation and length of stay after coronary artery surgery. CABG Clinical Benchmarking Database Participants*. Anesthesiology, 2000. **92**(2): p. 414-424.
34. Csete, M., *Gender issues in transplantation. Review*. Anesth Analg, 2008. **107**(1): p. 232-238.
35. Cooper, G.S. and B.C. Stroehla, *The epidemiology of autoimmune diseases*. Autoimmun Rev, 2003. **2**(3): p. 119-125.
36. Prendergast, T.W., S. Furukawa, A.J. Beyer, B.J. Browne, H.J. Eisen, and V. Jeevanandam, *The role of gender in heart transplantation*. Ann Thorac Surg, 1998. **65**(1): p. 88-94.
37. O'Donoghue, K., *Pregnancy and the risk of autoimmune disease: An exploration*. Chimerism, 2011. **2**(3): p. 84-85.
38. Hiemann, N.E.K., C., E.L. Wellnhofer, H.B., R. Hetzer, and R. Meyer, *Beneficial effect of female gender on long-term survival after heart transplantation*. Transplantation, 2008. **86**(2): p. 348-356.
39. Young, J.B., P.J. Hauptman, D.C. Naftel, G. Ewald, K. Aaronson, G.W. Dec, D.O. Taylor, R. Higgins, L. Platt, and J.K. Kirklin, *Determinants of early graft failure following cardiac transplantation, a 10-year, multi-institutional, multivariable analysis*. J Heart Lung Transplant, 2001. **20**(2): p. 212.
40. Mehra, M.R., D.D. Stapleton, H.O. Ventura, A. Escobar, C.A. Cassidy, F.W. Smart, T.J. Collins, S.R. Ramee, and C.J. White, *Influence of donor and recipient gender on cardiac allograft vasculopathy. An intravascular ultrasound study*. Circulation, 1994. **90**(5 Pt 2): p. 1178-82.
41. Olivetti, G., G. Giordano, D. Corradi, M. Melissari, C. Lagrasta, S.R. Gambert, and P. Anversa, *Gender differences and aging: effects on the human heart*. J Am Coll Cardiol, 1995. **26**(4): p. 1068-1079.
42. http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Publikationen/Fachveroeffentlichungen/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerperma_C3_9Fe5239003099004,property=file.pdf 06.03.2012.
43. Cleland, J.G.F., K. Swedberg, F. Follath, M. Komajda, A. Cohen-Solal, J.C. Aguilar, R. Dietz, A. Gavazzi, R. Hobbs, J. Korewicki, H.C. Madeira, V.S. Moiseyev, I. Preda, W.H. van Gilst, and J. Widimsky, *The EuroHeart Failure survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe; Part 1: patient characteristics and diagnosis*. European Heart Journal, 2003. **24**(5): p. 442-463.
44. Young, L. and M. Little, *Women and heart transplantation: an issue of gender equity?* Health Care Women Int, 2004 **25**(5): p. 436-453.
45. Khan, S., S. Nessim, R. Gray, L. Czer, A. Chaux, and J. Matloff, *Increased mortality of women in coronary artery bypass surgery: evidence for a referral bias*. Ann Intern Med., 1990. **112**: p. 561-567
46. Erinc, K., M.H. Yamani, R.C. Starling, J.B. Young, T. Crowe, N.B. Ratliff, D.J. Cook, R. Hobbs, C. Bott-Silverman, and G.S. Rincon, N. Tuzcu, E.M., *The influence of donor gender on allograft vasculopathy: evidence from intravascular ultrasound*. Transplant Proc, 2004. **36**(10): p. 3129-3131.

47. Welp, H., T. Spieker, M. Erren, H.H. Scheld, H.A. Baba, and J. Stypmann, *Sex Mismatch in Heart Transplantation Is Associated With Increased Number of Severe Rejection Episodes and Shorter Long-Term Survival* <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041134509008306?_alid=1768048042&_rdoc=6&_fmt=high&_origin=search&_docanchor=&_ct=133&_zone=rslt_list_item&md5=873f69c02bdcc565b6cfa9994ae545e8>. . Transplant Proc, 2009. **41**(6): p. 2579-2584.
48. Khush, K.K., J.T. Kubo, and M. Desai, *Influence of donor and recipient sex mismatch on heart transplant outcomes: analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry*. J Heart Lung Transplant. , 2012. **31**(5): p. 459-66.
49. Michel, S., B. Meiser, and I. Kaczmarek, *Impact of donor and recipient sex on outcome*. . Curr Opin Organ Transplant, 2011. **16**(5): p. 543-7.
50. Sharples, L.D., N. Caine, P. Mullins, and e. al., *Risc factor analysis for the major hazards following heart transplantation - rejection, infection, and coronary occlusive disease* Transplantation, 1991. **52**: p. 244.
51. Kirsch, M., C.N. Baufreton, D.C. , C. Benvenuti, and D.Y. Loisanee, *Pretransplantation risk factors for death after heart transplantation: the Henri Mondor experience*. J Heart Lung Transplant, 1998. **17**(3): p. 268-277.
52. Young, J.B., D.C. Naftel, R.C. Bourge, J.K. Kirklin, B.S. Clemson, C.B. Porter, R.J. Rodeheffer, and J.L. Kenzora, *Matching the heart donor and heart transplant recipient. Clues for successful expansion of the donor pool: a multivariable, multiinstitutional report*. Heart Lung Transplant, 1994. **13**(3): p. 353-364; discussion 364-365.
53. Mather, P.J., V. Jeevanandam, H.J. Eisen, I.L. Piña, K.B. Margulies, J. McClurken, S. Furakawa, and A.A. Bove, *Functional and morphologic adaptation of undersized donor hearts after heart transplantation*. J Am Coll Cardiol, 1995. **26**(3): p. 737-742.
54. Al-Khalidi, A., P.E. Oyer, and R.C. Robbins, *Outcome analysis of donor gender in heart transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2006. **25**(4): p. 461-468.
55. Kwon, O.J., J.Y. Kwak, and C.M. Kang, *The impact of gender and age matching for long-term graft survival in living donor renal transplantation*. Transplant Proc, 2005. **37**(2): p. 726-728.
56. Zou, Y., W. Steurer, G. Klima, P. Obrist, R. Margreiter, and G. Brandacher, *Estradiol enhances murine cardiac allograft rejection under cyclosporin and can be antagonized by the antiestrogen tamoxifen*. Transplantation, 2002. **74**(3): p. 289-290.
57. Hutchinson, P.L., K.J. Cureton, H. Outz, and G. Wilson, *Relationship of cardiac size to maximal oxygen uptake and body size in men and women*. nt J Sports Med, 1991. **12**(4): p. 369-373.
58. Schlechta, B., A.A. Kocher, P. Ofner, F. Nourani, M. Zimmerl, M. Grimm, and G. Laufer, *Impact of gender mismatch on the outcome of heart transplantation*. Transplant Proc, 1999. **31**(8): p. 3340-3342.
59. De Santo, L.S., C. Marra, M. De Feo, C. Amarelli, G. Romano, and M. Cotrufo, *The impact of gender on heart transplantation outcomes: a single center experience*. Ital Heart J, 2002. **3**(7): p. 419-423.
60. Tsao, C.I., R.J. Chen, N.K. Chou, W.J. Ko, N.H. Chi, H.Y. Yu, Y.S. Chen, S.C. Chen, and S.S. Wang, *The influence of gender on survival after heart transplantation*. Transplant Proc, 2008. **40**(8): p. 2634-2635.
61. Brock, M.V., J.D. Salazar, D.E. Cameron, W.A. Baumgartner, and J.V. Conte, *The changing profile of the cardiac donor*. J Heart Lung Transplant, 2001. **20**(9): p. 1005-1009.

62. Izquierdo, M.T., L. Almenar, L. Martínez-Dolz, J. Moro, J. Agüero, I. Sánchez-Lázaro, O. Cano, V. Ortiz, R. Sánchez, and A. Salvador, *Analysis of the impact of donor gender on early mortality*. Transplant Proc, 2007. **39**(7): p. 2375-2376.
63. Solomon, N.A., J.R. McGiven, P.M. Alison, P.N. Ruygrok, D.A. Haydock, H.A. Coverdale, and T.M. West, *Changing donor and recipient demographics in a heart transplantation program: influence on early outcome*. Ann Thorac Surg, 2004. **77**(6): p. 2096-2102.
64. Martínez-Dolz, L., L. Almenar, M.A. Arnau, A. Osa, J. Rueda, J.L. Vicente, F. García-Sánchez, M. Palencia, and J.M. Caffarena, *Analysis of factors that can influence the appearance of acute heart transplant failure*. Rev Esp Cardiol, 2003. **56**(2): p. 168-174.
65. Eifert, S., A. Bigdeli, S. Kofler, B. Meiser, B. Reichart, and I. Kazmarek, *Gender and sex do matter, Gender-specific outcome analysis of 1.000 heart-transplants at a single center*. 2008 [Publikation in Vorbereitung], Herzchirurgische Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität Großhadern München, Medizinische Klinik I, Ludwig-Maximilians-Universität München.
66. Grübler, B., *Terminale Herzinsuffizienz: Unterstützungssysteme werden heute nicht nur passager eingesetzt* Dtsch Arztebl, 2011. **108**(14): p. A-764 / B-626 / C-626.
67. Lower, R.R. and N.E. Shumway, *Studies on the orthotopic homotransplantations of the canine heart*. Surg Forum, 1960. **11**(18).
68. Held, L.R., K. and B. Seifert, *Einführung in die Biostatistik*, 6. Auflage. 2010.
69. Taylor, D.O., L.B. Edwards, P.J. Mohacsi, M.M. Boucek, E.P. Trulock, B.M. Keck, and M.I. Hertz, *The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twentieth official adult heart transplant report--2003*. J Heart Lung Transplant, 2003. **22**(6): p. 616-624.
70. Drinkwater, D.C., H. Laks, A. Blitz, J. Kobashigawa, A. Sabad, J. Moriguchi, and M. Hamilton, *Outcomes of patients undergoing transplantation with older donor hearts*. J Heart Lung Transplant, 1996. **15**(7): p. 684-691.
71. Kirsch, M., C. Baufreton, D.C. Naftel, C. Benvenuti, and D.Y. Loisanse, *Pretransplantation risk factors for death after heart transplantation: the Henri Mondor experience*. J Heart Lung Transplant, 1998. **17**(3): p. 268-277.
72. Yamani, M.H., S.K. Erinc, A. McNeill, N.B. Ratliff, D. Sendrey, L. Zhou, D.J. Cook, R. Hobbs, G. Rincon, C. Bott-Silverman, J.B. Young, M. Banbury, J. Navia, N. Smedira, and R.C. Starling, *The impact of donor gender on cardiac peri-transplantation ischemia injury*. J Heart Lung Transplant, 2005. **24**(11): p. 1741-1744.
73. Angele, M.K., M.G. Schwacha, A. Ayala, and I.H. Chaudry, *Effect of gender and sex hormones on immune responses following shock*. Shock, 2000. **14**(2): p. 81-90.
74. Wichmann, M.W., R. Zellweger, C.M. DeMaso, A. Ayala, and I.H. Chaudry, *Mechanism of immunosuppression in males following trauma-hemorrhage. Critical role of testosterone*. Arch Surg, 1996. **131**(11): p. 1186-1191.
75. [cited 2011 05.06.]; Available from:
<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistik/en/Bevoelkerung/GeburtenSterbefaelle/Tabellen/Content50/LebenserwartungDeutschland,templateId=renderPrint.psml>
76. http://en.wikipedia.org/wiki/Demographics_of_Taiwan. 02.02.2012.
77. http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_countries_and_territories_by_fertility_rate. 02.03.2012.
78. Beery, T.A., *Gender bias in the diagnosis and treatment of coronary artery disease*. Heart Lung Transplant, 1995. **24**(6): p. 427-435.
79. Taylor, D.O., L.B. Edwards, M.M. Boucek, E.P. Trulock, B.M. Keck, and M.I. Hertz, *The registry of the International Heart and Lung Transplantation: twenty-first official*

- adult heart transplant report - 2004*. J Heart Lung Transplant, 2004. **23**(7): p. 796-803.
80. McCarthy, J.F., P.M. McCarthy, M.G. Massad, D.J. Cook, N.G. Smedira, V. Kasirajan, M. Goormastic, K. Hoercher, and J.B. Young, *Risk factors for death after heart transplantation: does a single-center experience correlate with multicenter registries?* . Ann Thorac Surg, 1998. **65**(6): p. 1574-1578; discussion 1578-1579.
 81. Tsai, F.C., D. Marelli, J. Bresson, D. Gjertson, R. Kermani, A. Ardehali, F. Esmailian, M. Hamilton, G.C. Fonarow, J. Moriguchi, M. Plunkett, A. Hage, J. Tran, J.A. Kobashigawa, and H. Laks, *Recent trends in early outcome of adult patients after heart transplantation: a single-institution review of 251 transplants using standard donor organs*. Am J Transplant, 2002. **2**(6): p. 539-545.
 82. *ISHLT 26th annual report, slides adult heart transplantation (2009)*. 07 March 2012]; Available from:
[http://www.isHLT.org/downloadables/slides/2009/heart_adult.ppt#1493,173,ADULT HEART TRANSPLANTS \(7/1996-6/2000\) Relative Risk of Developing Cardiac Allograft Vasculopathy within 8 Years Conditional on Survival to Transplant Discharge Donor Age, Donor Gender and Recipient Gender](http://www.isHLT.org/downloadables/slides/2009/heart_adult.ppt#1493,173,ADULT HEART TRANSPLANTS (7/1996-6/2000) Relative Risk of Developing Cardiac Allograft Vasculopathy within 8 Years Conditional on Survival to Transplant Discharge Donor Age, Donor Gender and Recipient Gender).
 83. Takami, H., C.L. Backer, S.E. Crawford, V.R. Zales, and C. Mavroudis, *Influence of gender on allograft rejection in a rat heart transplant model*. J Heart Lung Transplant, 1995. **14**(3): p. 529-536.
 84. Reed, E., D.J. Cohen, M.L. Barr, E. Ho, K. Reemtsma, E.A. Rose, M. Hardy, and N. Suciu-Foca, *Effect of recipient gender and race on heart and kidney allograft survival*. Transplant Proc, 1992. **24**(6): p. 2670-2671.

}

10 Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Sandra Eifert für die persönliche, unkomplizierte und geduldige Betreuung und die Überlassung des Themas. Vielen Dank, dass Sie mich trotz des Standortwechsels weiter betreut und so viel Ihrer knapp bemessenen Zeit investiert haben.

Andrea Sadlo danke ich sehr für ihre unentbehrliche Hilfe bei der Einarbeitung in SPSS.

Nicht zuletzt möchte ich mich auch bei Jürgen, Lucia und meiner Familie bedanken, die mich immer in allem unterstützt haben und ohne die weder diese Arbeit, noch das Medizinstudium möglich gewesen wäre.

12 Erklärung gemäß § 2 der Promotionsordnung

Erklärung gemäß § 2 Absatz 1 Punkt 2 und 4 der Promotionsordnung für die Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilian-Universität München vom 01.Juni 1983, einschließlich der letzten Änderung vom 01.April 2009:

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig angefertigt habe und keine anderen Hilfsmittel als die angegebenen angewandt wurden. Alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter der Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen.

Die vorliegende Dissertation wurde weder in gleicher noch in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht.

Landshut, den 02.11.2012

Maite Bauer

